

**BAKTERIELLE ENDOKARDITIDEN NACH
KÜNSTLICHEM KLAPPENERSATZ
1962 – 1972**

Hans-Joachim Brunnbauer

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548326_0049

AUS DER II. MED. KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn



BAKTERIELLE ENDOKARDITIDEN
NACH KÜNSTLICHEM KLAPPENERSATZ

1962 - 1972

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Joachim Brunnbauer
aus
München

München 1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Rudolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.6.1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Herrn Prof. Dr. Werner Rudolph danke
ich für die Überlassung des Themas
und für das Interesse und die Unter-
stützung, die er meiner Arbeit und
mir stets entgegenbrachte.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung

1. In Dankbarkeit meiner Mutter gewidmet.

2. Inhaltsverzeichnis

3. Einleitung

4. Einleitung

5. Einleitung

6. Einleitung

7. Einleitung

8. Einleitung

9. Einleitung

10. Einleitung

11. Einleitung

12. Einleitung

13. Einleitung

14. Einleitung

15. Einleitung

16. Einleitung

17. Einleitung

18. Einleitung

19. Einleitung

20. Einleitung

21. Einleitung

22. Einleitung

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material, Methodik, Erhebungen	4
Ergebnisse	7
Häufigkeit	7
Lokalisation	7
Früh- und Spät-Endokarditis	7
Befallene Modelle	9
Geschlechter-/ Altersverteilung	9
Abhängigkeit von Genese des korrigierten Vitiums	10
Verteilung über die Jahre	11
Diagnostische Kriterien	14
Frühsymptome	14
Befunde	18
Erregerspektrum	22
Sektionsergebnisse	22
Todesursachen	24
Letalität	25
Endokarditiswahrscheinlichkeit	33
Diskussion	36
Zusammenfassung	50
Literatur	52
Lebenslauf	60

In der modernen Kardiochirurgie, deren dynamische Entwicklung in den letzten dreißig Jahren von teilweise vielbeachteten Fortschritten gekennzeichnet ist, nimmt die Korrektur der Klappenveränderungen eine zentrale Stellung ein; Mißbildungen, Verkalkungen oder Entzündungen können die Herzklappen derart verändern, daß sie nicht mehr in der Lage sind, die von ihnen geforderte Ventilfunktion zum Ablauf einer ungestörten Hämodynamik aufrechtzuerhalten. Nun wurde durch das Operieren am offenen Herzen, mit direktem Zugang zu den Klappen, seit 1958 (63) ein Weg beschritten, der mit rekonstruktiv-plastischen Eingriffen und der Einführung von Homografts (79, 8) und prothetischem Material (84) als Ersatz für zerstörte Klappen zum Mittel der Wahl wurde; 1960 gelang es D. E. Harken in Boston erstmals, eine sogenannte "caged-ball-valve" in subcoronare Aortenposition, also innerhalb des Herzens, zu verpflanzen; dies war der Beginn der eigentlichen Klappenersatzchirurgie. 1961 folgten Starr und Edwards. Heute gehört der totale Klappenersatz in all den Fällen fortgeschrittener Herzklappenfehler, in denen rekonstruktive Maßnahmen nicht mehr ausreichend sind, zur adäquaten Behandlungsweise.

Mit dem zunehmenden Gebrauch von Fremdmaterial im Herzen tauchten jedoch neue Gefahren und Probleme auf, die weiterhin intensiver Erforschung und Bearbeitung bedürfen. Die Reihe der Komplikationen, die - wie jede in Entwicklung begriffene medizinisch-therapeutische Methode - auch die Implantation von Ventilprothesen mit sich brachte, reicht von Thrombembolien, Dysfunktionen der künstlichen Klappen, paravalvulären Leckbildungen über Blutungskomplikationen und red-cell-damage bis hin zu bakteriellen Infektionen der Implantate (51). In jüngster Zeit konnte durch Benützung immer weiterentwickelter Prothesen, unbenetzbarer Kunststoffe, eines geeigneten Antibiotika-Schutzes im Operationszeitraum (23, 87, 70, 73), durch gezielte Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Personal und Verkehr in speziellen Herz-OPs (5, 15) und ganz besonders durch die mit der wachsenden Erfahrung des Chirurgenteams (11, 66, 82, 69, 37) und der Verbesserung der Operationstechnik einhergehende Verkürzung der Operationszeiten das Auftreten der postoperativen infektiösen Endokarditis ebenso wie auch der übrigen oben genannten Kompli-

kationen verschiedentlich etwas eingedämmt werden (19, 24, 74), so daß heute im großen und ganzen recht befriedigende hämodynamische und klinische Ergebnisse in Langzeitstudien nach Klappenersatz aufgezeigt werden (9, 10, 31, 50, 67, 80, 81, 85).

Schon 1957 berichtete Denton über das Auftreten von 20 Endokarditiden nach 2 263 Operationen, damals noch am geschlossenen Herzen (28). Mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführte Operationen zeigen nun eine wesentlich höhere Infektionsrate als sonstige chirurgische Eingriffe (15, 39). Die Anwesenheit von Fremdmaterial in Form von Kunststoffnähten und verschiedenen Patches im menschlichen Herzen setzt die Anfälligkeit des umgebenden Gewebes für Infektionen noch einmal auffallend herauf (7, 21, 32, 46, 68, 70, 91), wie auch experimentell gezeigt werden konnte. Eine weitere signifikante Steigerung des Auftretens von Infektionen und der daraus resultierenden Letalität hat offensichtlich die Implantation von Ventilprothesen zur Folge (29, 91), und zwar nicht nur in der frühen postoperativen Phase, sondern auch im späteren, nicht mehr in direktem Zusammenhang mit der Operation stehenden Verlauf. Die Kunststoffe im Herzen stellen nicht nur eine Prädisposition für Infektionen dar, sie machen auch deren Bekämpfung zu einer sehr schweren Aufgabe (6, 12, 14, 26, 31, 39, 52, 64, 71, 86), wobei man auch noch die durch häufig jahrzehntelanges Leiden und die Belastung der Operation reduzierte Resistenz der Herzpatienten berücksichtigen muß.

In der Weltliteratur liegen hinsichtlich der bakteriellen Endokarditis nach Klappenersatz bereits ausgedehnte Untersuchungen vor. Über die Häufigkeit des Auftretens wird unterschiedlich berichtet, sie schwankt zwischen weniger als 1 % (72) und 18, bzw. 23 % (14; in den weitaus meisten Fällen jedoch liegt sie bei 2 bis 4 % (21, 36, 43, 51, 54, 57, 70, 73, 87). Bis zum März 1971 wurde in nord-amerikanischen Veröffentlichungen (2, 14, 18, 23, 25, 38, 40, 41, 43, 45, 52, 55, 56, 58, 61, 62, 67, 75, 76, 83, 87, 91) über 112 Fälle von infektiöser Endokarditis nach Klappenimplantation berichtet; die einzelnen Autoren beschäftigen sich mit dem häufig atypischen Verlauf, mit der Schwierigkeit einer frühen Diagnosestellung, dem Wechsel im Erregerspektrum, der Problematik einer erfolgreichen antibiotischen Prophylaxe und Therapie, der Frage

der rechtzeitigen Reoperation und weisen übereinstimmend auf die hohe Letalität, mit der die Infektion nach Klappenersatz behaftet ist, hin (2, 23, 28, 38, 49, 53, 75, 76, 83, 87, 91); im internationalen Schrifttum steht sie an dritter bis sechster Stelle der Todesursachen nach Prothesenimplantation (5, 11, 50, 81).

Wir wollen im Folgenden die Erfahrungen, die an der Münchener Univ. Klinik seit Beginn der Klappenersatz-Operationen im Jahre 1962 bei Patienten mit postoperativer Endokarditis gemacht wurden, aufzeigen und prüfen, inwieweit sie mit den in der Literatur geschilderten Ergebnissen übereinstimmen, ~~ob sich Abweichungen ergeben~~ und über die bei uns aufgetretenen Besonderheiten berichten.

Klinisches Material, Methodik, Erhebungen

Unter den etwa 4.000 an der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführten Eingriffen am offenen Herzen im überblickten Zeitraum waren 506 Operationen, bei denen wegen schwerer valvulärer Veränderungen eine oder mehrere Herzklappen durch Prothesen ersetzt wurden. Diese Gesamtanzahl von 506 setzt sich zusammen aus 243 isolierten Aorten-, 202 isolierten Mitral-, drei isolierten Tricuspidal- und 58 kombinierten Mehrklappenersatz-Operationen. Nur bei schweren Herzfehlern vom Grad III bis IV der New York Heart Association's Functional Classification wurde, wenn rekonstruktive Maßnahmen keinen Erfolg versprachen, ein Klappenersatz vorgenommen. Zur Objektivierung und genauen Diagnosestellung bediente man sich in allen Fällen der Herzkatheterisierung und, in zunehmendem Maße, auch der Angiocardiographie.

Das gleichzeitige Vorliegen von mehreren erkrankten Klappen nebeneinander, Coronarsklerose, kardiale Kachexie und Zirrhose, langjährige Herzinsuffizienz, höheres Alter und pathologische EKG-Veränderungen wie Schenkelblock, Herzblock und chronisches Vorhofflimmern stellen keine Kontraindikation für den Klappenersatz dar und haben sich als durchaus vereinbar mit dem Überleben der Operation und mit einem zufriedenstellenden Ergebnis herausgestellt.

Das Alter dieser 506 Klappenpatienten lag zwischen vier und siebenundsechzig Jahren; die Mehrzahl der Operierten stand im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt; die Männer überwogen das weibliche Geschlecht mit 314 zu 192. Die Ätiologie der durch Klappenersatz korrigierten Vitien war sowohl erworben - meist rheumatisch, in wenigen Fällen auchluetisch und bakteriell-endokarditisch - als auch congenital, wie zum Beispiel bei angeborener Aorteninsuffizienz mit Ventrikelseptumdefekt, zweizipflig angelegter Aortenklappe, AV-Kanal, Ebstein-Syndrom und angeborener, hochgradiger Mitralstenose.

Als Zugangsweg diente im Gegensatz zu der früher üblichen linksseitigen Thorakotomie in den letzten Jahren bei Mitralfehlern und bei mit Mitralsschädigung vergesellschafteten Tricuspidalvitien die rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie, während Eingriffe, die auch eine Revision der Aortenklappe erfordern, über die mediane Sternotomie durchgeführt werden.

Die in München verwendeten Herz-Lungen-Maschinen sind der Schaum-oxygenator (Travenol) nach Cooley und der Gitteroxygenator nach Kay-Gärtner. Das früher übliche Operieren unter Einbringen von Kochsalzeis ins Pericard und die späterhin angestrebte gesonderte Coronarperfusion wurden inzwischen zugunsten der Bedingungen des ischämischen Herzstillstandes verlassen. Die chirurgischen Eingriffe werden unter Antibiotika-Schutz durchgeführt, der bei komplikationslosem Verlauf bis zum Ende der ersten postoperativen Woche beibehalten wird. Ab dem dritten postoperativen Tag wird die Antikoagulation mit Marcumar begonnen und der Prothrombin-Index regelmäßig kontrolliert. Nach Klinikentlassung wird der weitere postoperative Verlauf - je nach Zustand des Patienten - in Abständen von drei, sechs, zwölf Monaten, bei Bedarf auch häufiger - immer wieder überprüft. Verstorbene wurden, soweit die Einwilligung der Angehörigen zu erhalten war, seziert; häufig war nur eine Darstellung des Operations Situs gewährt worden.

Der unmittelbare und späte postoperative Verlauf der 506 Klappen-ersatzpatienten, denen zwischen 1962 und 1972 künstliche Herzklappen implantiert worden sind, wurde rückblickend noch einmal genau verfolgt. Die Anamnesen wurden bezüglich der Aetiologie des durch Klappenersatz korrigierten Herzfehlers überprüft; aus Operationsberichten und Krankengeschichten wurden antibiotische Prophylaxe und Komplikationen, die zur Bakteriämie und damit möglicherweise zur Endokarditis hätten führen können, entnommen; subjektive Symptome, klinische, elektrokardiographische, auskultatorische, labortechnische und bakteriologische Befunde, die auf das Auftreten einer bakteriellen Endokarditis hinweisen, wurden aus Kurven und Kontrolluntersuchungen herausgesucht und gesammelt und die therapeutischen Anstrengungen nach gestellter Diagnose überblickt; die letztlich entscheidenden Todesursachen und der Zustand

der implantierten Klappen sowie der diese umgebenden Gewebe wurden bei Überprüfung der Sektionsprotokolle besonders beachtet. Die mit den durch dieses Vorgehen nachgewiesenen gesicherten postoperativen Endokarditiden gemachten Erfahrungen und Beobachtungen sollen nun dargestellt und mit den in der Literatur herausgestellten Ergebnissen verglichen werden; aus den unterschiedlichen Intervallen zwischen Operationstermin und Auftreten der Infektion soll die Endokarditis-Wahrscheinlichkeit für verschiedene postoperative Zeitpunkte errechnet werden.

ER G E B N I S S E

Häufigkeit 29 Fälle von infektiöser Endokarditis nach Herzklappenersatz wurden gefunden; bezogen auf die Gesamtzahl von 506 Klappenersatz-Operationen entspricht das einer Häufigkeit des Auftretens von 5,7 % im überblickten Zeitraum.

Lokalisation 17 mal trat die bakterielle Endokarditis nach isoliertem Aorten-, neunmal nach isoliertem Mitral-, zweimal nach kombiniertem Aorten- und Mitralersatz und einmal nach kombiniertem Aorten-/ Mitral-/ Trikuspidalklappenersatz auf.

	Zahl d. Op. ohne folg. bakt. End.	Zahl d. Op. mit folg. bakt. End.	Gesamtzahl der Klappen- ersatz-Op.
Isolierter Aortenklappenersatz	226	17	243
Isolierter Mitralklappenersatz	193	9	202
Isolierter Trikuspidalklappenersatz	3	-	3
Mehrklappenersatz	55	3	58
Gesamtzahl der Klappenersatz-Operationen	477	29	506

Tabelle 1 Verteilung der postoperativen Endokarditiden auf den jeweiligen Sitz der implantierten Klappe.

Früh- und Spätaufreten Unser Krankengut läßt sich in zwei Gruppen einteilen:

Wenn die Infektion innerhalb von 60 Tagen nach dem Klappenersatz auftritt oder in direktem Zusammenhang mit einer chirurgischen Komplikation (Sternalwundinfektion o. ä.) zu bringen ist, so definieren wir sie als "Früh-Endokarditis", während

eine später als 60 Tage nach der Operation in Erscheinung tretende als "Spät-Endokarditis" bezeichnet wird. Bei unseren 29 Patienten schwankt der Beginn erster Symptome von unmittelbar postoperativ bis zu vier Jahren nach der Implantation der Klappenprothese; 23 (79,3 %) hatten eine Früh- und sechs (20,7 %) eine Spät-Endokarditis.

Modell

In 16 Fällen stellte sich die Endokard-Infektion nach dem isolierten Ersatz der Aortenklappe, in sechs Fällen nach Mitralklappenersatz durch das Starr-Edwards-Modell ein; dreimal war der isolierte Ersatz einer Mitralklappe durch das Beall-Ventil von einer Endokarditis gefolgt. Bei einem Patienten war die Implantation einer Bahnson-Klappe als Ursache der Endokarditis anzusehen.

Bei den beiden Endokarditiden nach Aorten-/ Mitralklappenersatz waren einmal die Modelle Starr-Edwards/ Beall und das andere mal die Prothesen vom Typ Cutter-Smeloff/ Starr-Edwards betroffen; bei dem einen Dreiklappenersatz unseres Krankengutes (Aorten-/ Mitralklappensatz) waren zwei Beall-Klappen und ein Cutter-Smeloff-Ventil mitbeteiligt.

Geschlechter-/ Altersverteilung

Die 21 Männer und acht Frauen, die das unseren Untersuchungen zugrunde liegende Krankengut bilden, waren zum Operationszeitpunkt zwischen zwölf und 62 Jahren alt; das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren.

	Zahl d. Op. ohne folgende bakt. Endokard	Zahl d. Op. mit folgender bakt. Endokard	Gesamtzahl
♂	293	21	314
♀	184	8	192
Gesamtzahl	477	29	506

Tabelle 2

Verteilung der postoperativen Endokarditiden auf das Geschlecht der Operierten.

	Zahl d. Op. ohne folgende bakt. End.	Zahl d. Op. mit folgender bakt. End.	Gesamtzahl
0 - 9	1	-	1
10 - 19	25	3	28
20 - 29	56	1	57
30 - 39	154	12	166
40 - 49	162	9	171
50 - 59	72	3	75
60 - 69	7	1	8
Gesamtzahl	477	29	506

Tabelle 3 Häufung des Auftretens der postoperativen bakteriellen Endokarditis nach 505 künstlichen Klappenersatz-Operationen, bezogen auf das Operationsalter 1962 - 1972

Abhängigkeit
von Genese

Bei 23 Patienten war der schließlich durch Klappenersatz korrigierte Herzfehler rheumatischer Genese, bei drei Operierten führten vorausgehende bakterielle Endokarditiden durch nicht identifizierte Erreger zum Vitium, und in einem Fall lag der erworbenen Klappenveränderung eine Syphilis zugrunde. Nur zwei kongenitale Anomalien, eine insuffiziente Aortenklappe und ein partieller A-V-Kanal mit hochgradiger Mitralinsuffizienz, hatten nach ihrer chirurgischen Korrektur eine bakterielle Endokarditis im Gefolge.

Diagnose	A e t i o l o g i e				An- zahl
	erworben			kon- geni- tal	
	endokar- ditisch	syphil- litisch	rheuma- tisch		
AS			2		2
AI	2	1	9	1	13
AS/AI			3		3
MS	-	-	-	-	-
MI			1		1
MS/MI			5		5
MS/TS			1		1
AS/AI/MI	1				1
AI/MS/MI/TI			1		1
MS/MI/TI			1		1
part. A-V-Ka- nal (+ MI)				1	1
Summe	3	1	23	2	29

Tabelle 4

Aetiologie der zum Klappenersatz führenden Herz-
fehler (sämtlich Schweregrad III - IV) der Patienten
mit postoperativer Endokarditis.

Verteilung
über die Jahre

Die Häufigkeit des Auftretens der bakteriellen Endo-
karditis in Beziehung zur Zahl der Klappenersatz-OP
pro Jahr ergibt keine proportionale Zu- oder Ab-
nahme der Infektion mit der Anzahl der chirurgischen
Eingriffe, vielmehr ergibt sich folgende Verteil-
lung über die Jahre:

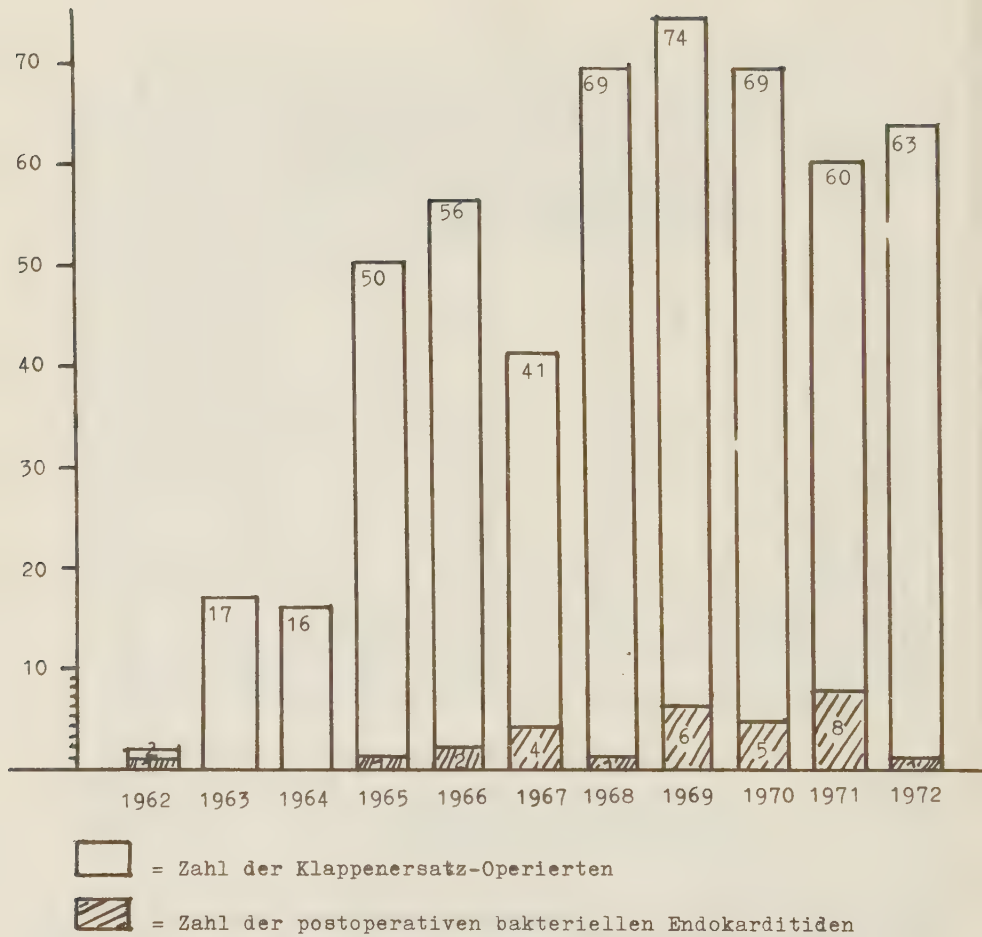


Abb. 1: Häufung der bakteriellen Endokarditiden nach künstlichem Herzklappenersatz, bezogen auf die Zahl der Operationen pro Jahr, 1962 - 1972.

1962,	nach	2 Klappenimpl.	tritt	eine bakt. E.	auf
1963,	"	17 "	"	keine "	" "
1964,	"	16 "	"	keine "	" "
1965,	"	50 "	"	eine "	" "
1966,	"	56 "	treten	zwei "	" "
1967,	"	41 "	treten	vier "	" "
1968,	"	69 "	tritt	eine "	" "
1969,	"	74 "	treten	sechs "	" "
1970,	"	69 "	treten	fünf "	" "
1971,	"	60 "	treten	acht "	" "
1972,	"	63	tritt	eine "	" "

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN

(s. Tab.5 und Abb. 2)

Subjektive Frühsymptome

Bei beiden Gruppen, sowohl bei den frühen wie bei den späten Endokarditiden, läßt sich rückblickend eine Reihe subjektiver Symptome erkennen, die der objektiven Befunderhebung und Diagnosestellung und damit auch der adäquaten Behandlung unterschiedlich lange vorausgehen. Ein allgemeines Krankheitsgefühl, Gelenk- und Stirnkopfschmerzen wurden von 15 Patienten Wochen und Monate, in einem Fall sogar schon zwei Jahre vor der endgültigen Krankheitserkennung geschildert; Schüttelfröste für die Dauer von zwei Wochen ohne Temperaturerhöhung und ohne weitere Symptome klagte ein Kranker.

Objektive Frühsymptome

Siebenmal konnten Temperaturerhöhungen, sechsmal Insuffizienzzeichen, dreimal petechiale Blutungen, zweimal auffallende Extrasystolien, in zwei Fällen eine Leberinsuffizienz (Sklerenikterus) und bei einem Patienten eine Leukocytose mit Linksverschiebung z. T. längere Zeit vor dem Nachweis der bakteriellen Infektion des Endokards festgestellt werden.

Intervall Operation Früh- symptome	subjektive und objektive Frühsymptome (vor Diagnosestellung)	Dauer der re- trospektiv als verdächtig er- kannten Sympt. bis zur Diagno- sestellung
1 Woche	Herz-, Leber-, Niereninsuff., Petechien, Leukocytose mit Linksverschiebung	2 Wochen
1 Woche	subfebrile Temperaturen, Insuffizienz-Zeichen	5 Wochen
2 Wochen	Insuffizienz-Zeichen (durch Prothese)	3 Wochen
2 Wochen	Gelenkschmerzen, subfebrile Temperaturen, Petechien, BKS-Erhöhung	1 Woche
2 Wochen	Schüttelfröste	2 Wochen
2 Wochen	allg. Krankheitsgefühl, sub- febrile Temperaturen, In- suffizienz-Zeichen	2 Wochen
3 Wochen	allg. Krankheitsgefühl, Stirn- kopfschmerz, Leberinsuffizienz subfebrile Temperaturen	2 Wochen
3 Wochen	allg. Krankheitsgefühl, sub- febrile Temperaturen, Extra- systolien	2 Wochen
18 Wochen	Gelenk- und Stirnkopfschmerz, intermitt. Temperaturen	6 Wochen
28 Wochen	allg. Krankheitsgefühl, Petechien, Insuff.-Zeichen	10 Wochen
32 Wochen	allg. Krankheitsgefühl, Insuff. Zeichen, subfebr. Temp.	3 - 4 Wochen
3 1/2 Jahre	Insuff.-Zeichen (d. Prothese)	16 Wochen
4 Jahre	Stirnkopfschmerz, allgem. Krankheitsgefühl, Embolien, Splénomegalie	2 Jahre

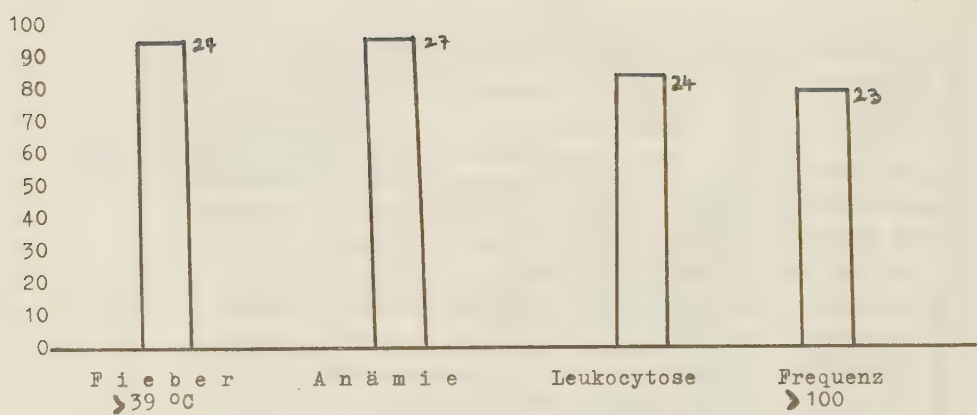
Insuffizienzzeichen: Hepatomegalie, Zunahme der Herzgröße gegenüber dem präop. Zustand, Ödeme, Frequenzsteigerung, Atemnot, Husten, Änderung des Prothesen-Auskultationsbefundes.

Allgem. Krankheits- : Schwindel, Müdigkeit, Abgeschlagenheit
gefühl

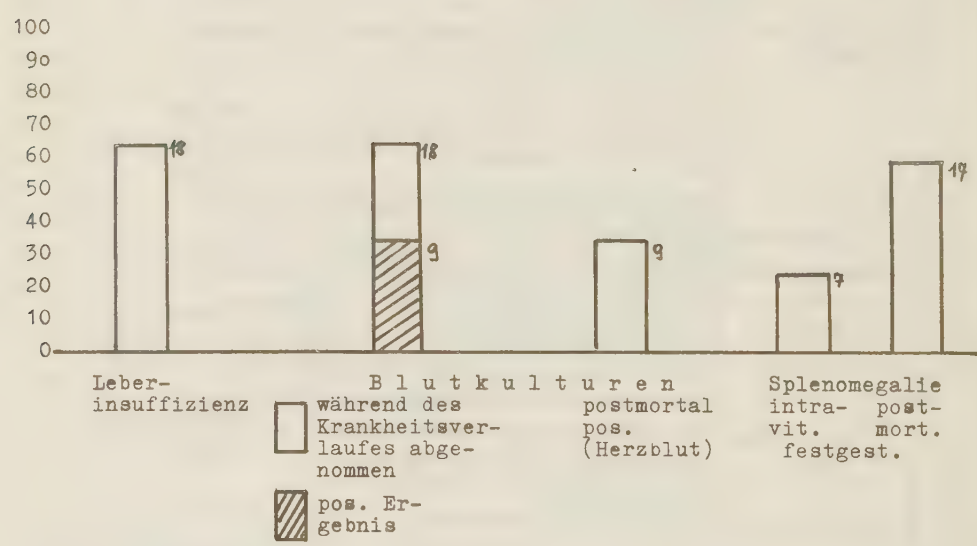
Tabelle 5 Art der Frühsymptome und ihre Dauer bis zur Stellung
der Verdachtsdiagnose bakterielle Endokarditis.

%

- 16 -



%



Leberinsuffizienz

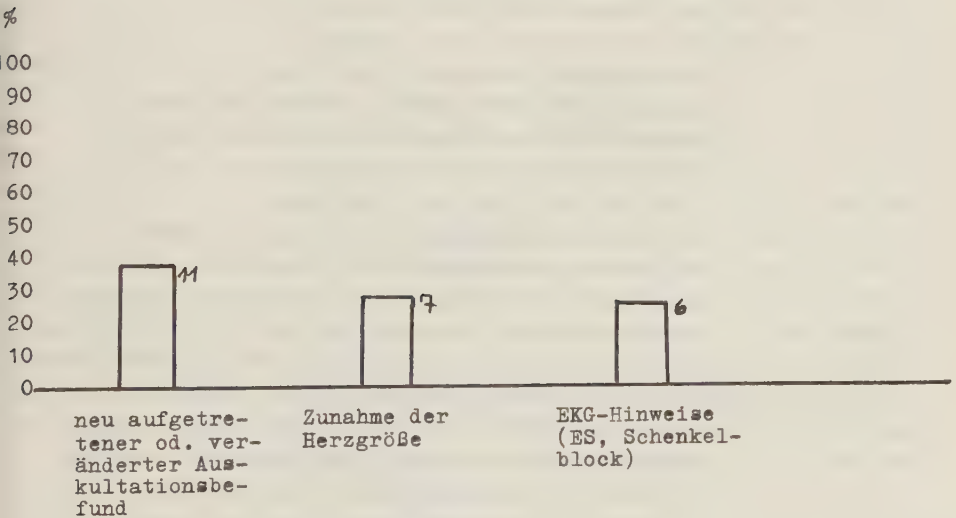
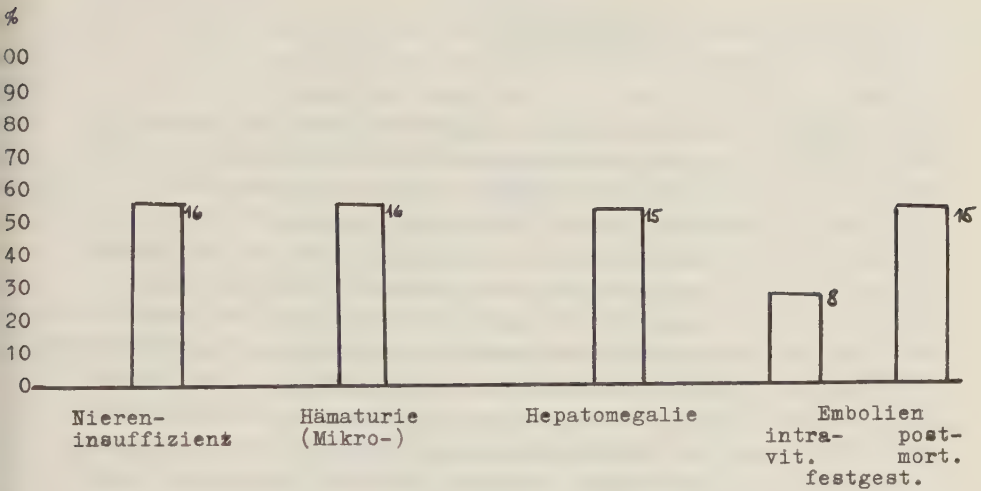
Blutkulturen während des Krankheitsverlaufes abgenommen postmortal pos. (Herzblut)

Splenomegalie intra-vit. post-mort. festgest.



Abb. 2

Diagnostische Kriterien der postoperativen bakteriellen Endokarditis



B E F U N D E

1. Klinik

Die klinischen, labortechnischen und röntgenologischen Befunde aller 29 Fälle sind in Abb. 2 dargestellt. Fieber über 39° fand sich bei 27 Patienten; bei einer Patientin traten subfebrile Temperaturen bis 38° auf; ein Patient mit Früh-Endokarditis zeigte während des vierwöchigen Krankheitsverlaufes Schüttelfröste bei Temperaturen um 37,4. Der Fieberverlauf selbst war uneinheitlich und nicht charakteristisch. In 14 Fällen fanden sich septische Zacken und intermittierende Schübe bis 39° und 40°; neunmal bot die Temperatur das Bild einer Kontinua, final mit septischen Zacken, und viermal eine reine Kontinua.

Tachykardien von über 100/min traten bei 23 Patienten auf, eine Patientin zeigte während der Dauer der Endokarditis eine Frequenz von 90/min, und bei dreien blieb die Zahl der Herzaktionen um 80/min.

Der Auskultationsbefund bestätigte in nahezu 40 % (11 Fälle) die Endokarditis: Vier Jahre nach dem Ersatz der Aortenklappe, fünf Monate vor dem Exitus letalis, verriet ein diastolisches Decrescendo über dem 2. - 3. ICR die Insuffizienz des implantierten Starr-Edwards-Ventils; zwei Wochen nach kombiniertem Ersatz von Aorten-, Mitralklappen- und Tricuspidalklappe, fünf Wochen vor Todeseintritt, waren mit punktum maximum über dem 3. ICR ein hochfrequentes, diastolisches Sofortgeräusch Grad I und ein Systolikum Grad II - III zu hören; im Fall eines kombinierten Aorten- und Mitralklappenersatzes war am 13. postoperativen Tag, ~~eine~~ Monat bevor der Patient verstarb, der Schlußton des Cutter-Smeloff-Ventils in Aortenposition in seiner Lautstärke auffällig gemindert und über dem 2. ICR war ein diastolisches Decrescendo zu hören, während die Mitralklappe eine gute Funktion zeigte,

bei einer weiteren Patientin mit kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz war ab der dritten postoperativen Woche für die Dauer von rund 30 Tagen ein Holosystolikum Grad I - II über der Herzspitze gehört worden; in einem anderen Fall ergab die Auskultation eine Woche nach dem Ersatz der Aortenklappe ein diastolisches Decrescendo Grad II über dem 3. ICR, vier Wochen vor Todeseintritt; ein diastolisches Decrescendo Grad II mit p. m. über dem 3. ICR war sechs Wochen nach dem Ersatz der Aortenklappe, drei Wochen vor dem Exitus des Patienten, zu hören; drei Wochen vor Todeseintritt, sieben Wochen nach Mitralklappenersatz konnte über der Herzspitze eines weiteren Kranken ein Systolikum I - II auskultiert werden; sechs Monate nach Aortenklappenersatz, in den letzten beiden präfinalen Wochen, verstärkte sich ein bereits seit längerer Zeit minimal hörbares diastolisches Decrescendo bis zum Grad II - III; bereits im Terminalstadium, acht Tage vor dem Exitus, war über der Herzspitze eines Mitralklappenersatz-Patienten ein Holosystolikum zu hören; ebenfalls erst zwei Tage vor dem Ableben stellte sich, fünf Wochen nach Aortenklappenersatz, über dem 3. und 5. ICR re. sternal ein diastolisches Decrescendo ein. Vier Monate nach Mitralklappenersatz, bei der ersten ambulanten Kontrolluntersuchung, war neben dem typischen Klappengeräusch ein leises Holosystolikum über der Mitrals und Tricuspidalis zu hören, während sich die anderen massiven Symptome erst im Laufe der nächsten zwei Monate einstellten.

Embolien konnten bei acht Patienten (27,6 %) während des Krankheitsverlaufes, also intravital, festgestellt werden. Fünfmal waren es cerebrale Embolien, häufig multipel, zweimal coronare, und einmal eine im linken Bein.

Splenomegalie: Eine entzündlich vergrößerte Milz konnte in sieben Fällen (24,1 %) am lebenden Patienten getastet werden.

Petechiale Blutungen wurden in fünf Fällen bemerkt.

Oslerische Knötchen und Splinter haemorrhages wurden bei keinem Patienten gefunden.

2. Labor

Das Blutbild zeigte bei sämtlichen Patienten unseres Beobachtungsgutes eine progrediente, normochrome Anämie an:

Die Hb-Werte schwanken zwischen 7,0 und 11,89 % um einen Mittelwert von 9,9; die Zahl der Erythrocyten war im Durchschnitt auf 3,2 Mill. erniedrigt, (2,3 - 4,3) und das HbE, schwankend zwischen 28,0 und 33,9 um einen Mittelwert von 30,2, ergab in allen Fällen Normochromie.

Eine Leukocytose mit 12 bis 34.000 weißen Blutkörperchen (Mittelwert 18.700) fand sich bei 25 Patienten; bei zehn von diesen (34,4 %) lag die Zahl der Stabkernigen zwischen 5 bis 8%, so daß sich eine Linksverschiebung ergab. In vier Fällen waren keine auffälligen Veränderungen des weißen Blutbildes erkennbar.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in allen 26 Fällen, in denen dieser Parameter bestimmt wurde, stark entzündlich erhöht; der Mittelwert lag um 70/110 bei Extremwerten von 45/60 und 134/144. (Bei drei bereits in der Chirurg. Klinik verstorbenen Früh-Endokarditiden wurde die BKS nicht bestimmt).

Eine Niereninsuffizienz mit Harnstoff-Stickstoffwerten zwischen 40 und 120 mg% (Mittelwert bei 68 mg%) und Kreatininwerten zwischen 1,6 und 5,6 mg% (Mittelwert 3,4 mg%) im Blut war bei 15 Patienten schon vor dem Terminalstadium diagnostiziert worden.

Hämaturie mit mehr als 5 bis "massenhaft" Erythrocyten im Sediment fand sich bei 18 Patienten, und zwar gleichmäßig sowohl bei den Früh- als auch bei den Spätfällen.

Röntgen

Röntgenologisch fand man in sieben Fällen während des Krankheitsverlaufes eine Zunahme der Herzgröße, zweimal konnte durch Zielaufnahmen eine Splenomegalie gesichert werden, als kein Tastbefund zu erheben war.

E K G

Im EKG fiel bei sechs Erkrankten das - sowohl salvenartig gehäufte wie auch vereinzelte- Auftreten von polytopen ventrikulären Extrasystolen auf. Dreimal konnte man einen neu in Erscheinung tretenden Rechts- und einmal einen Linksschenkelblock feststellen.

Blutkulturen

Erreger

Blutkulturen wurden bei insgesamt achtzehn (62 %) der 29 Patienten abgenommen. Die Abnahme erfolgte nicht nach einem bestimmten Schema. So wurden zwischen zwei und vierzehn Kulturen pro Patient angelegt; in zwölf Fällen wurde vor der Abnahme die Zufuhr sämtlicher Antibiotika gestoppt, während in sechs Fällen die laufenden Antibiotika weitergegeben wurden. Von den zwölf Blutkulturen, die im antibiotikafreien Intervall abgenommen wurden, brachten sieben, von den unter weiterlaufender antibiotischer Medikation abgenommenen Kulturen zeigten zwei ein positives Ergebnis:
siebenmal Candida, einmal hämolysierende Staphylokokken, einmal Streptokokkus viridans und einmal gramnegative Stäbchen in Gemeinschaft mit Klebsiellen.

Autopsie
Erreger

Bei allen 26 Verstorbenen wurde zumindest eine Teilsektion durchgeführt. Bei der postmortalen histologischen Untersuchung der Vegetationen und Thromben der Herzinnenräume und der Prothesen ergaben sich in zehn Fällen mikroskopisch Pilzfäden; nur bei dreien von diesen ließen sich Candida auch noch aus dem Herzblut anzüchten. In zwei Fällen der Candida-Infektionen des Endokards fanden sich mikroskopisch auch noch zusätzlich Bakterienhaufen in den Pilzgeflechten. Streptokokken waren in zwei Fällen, in denen intravital Blutkulturen negativ verliefen, postmortal im Herzblut nachweisbar. Die weiteren aus dem Herzblut angereicherten Erreger waren dreimal Klebsiellen, zweimal davon vergesellschaftet mit Escherichia Coli und einmal mit Proteus. Auch in diesen drei Fällen waren die am Lebenden abgenommenen Blutkulturen ohne positives Ergebnis geblieben.

Erreger-
spektrum

Zusammenfassend ergibt sich aus den intravital abgenommenen Blutkulturen und aus den postmortalen bakteriologischen und cytologischen Befunden folgendes Spektrum der verursachenden Erreger: Candida albicans in 12 Fällen (41 %), Streptococcus viridans in drei (10 %), Staphylokokken in zwei Fällen (6,9 %), viermal Coli, Klebsiellen, Proteus kombiniert, in acht Fällen konnte kein Erreger ermittelt werden.

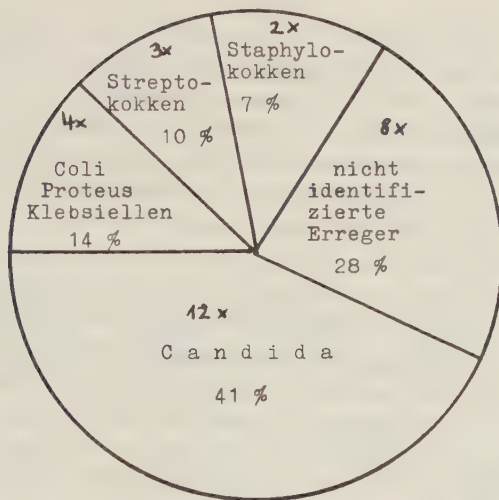


Abb. 3:

Erregerspektrum der infektiösen Endokarditis
(aus Blutkulturen während des Krankheitsverlaufes
und postmortal aus dem Herzblut ermittelt).

Zustand des Herzens, der Prothese und der Umgebung
der Implantationsstelle

Achtmal war die künstliche Prothese völlig, sechsmal teilweise durch stechnadelkopf- bis erbsengroße polypöse und fädige Auflagerungen thrombosiert. Die Coronarostien waren in drei Fällen verlegt. Bei sieben Sezierten fanden sich Nahtausrisse und paravalvuläre Leaks, die in fünf Fällen zu Klappen-dekiszzenzen bis zur Hälfte der Circumferenz führten. Fünfmal fanden sich histologisch pyämische, einmal mykotische Myokardabszesse. In allen 25 sezierten Fällen stellte sich das Herz z. T. hochgradig hypertrophiert und dilatiert dar.

Embolien

Bei 15 der 25 sezierten Verstorbenen konnten embolische Ereignisse nachgewiesen werden: elfmal Nieren-, siebenmal Milz-, neunmal Hirn-, dreimal coronare Embolien; in sechs Fällen wurde eine embolische, abszedierte Myokarditis, je einmal eine Femoral-

und Mesenterialarterienembolie sowie eine Embolie der art. iliaca communis gefunden.

Splenomegalie Das Milzgewicht (normal 200 g) lag bei 17 der vollständig Sezierten zwischen 320 und 1130 g, (im Mittel bei 500 g), so daß in diesen Fällen von Splenomegalie gesprochen werden kann.

Todesursachen Bei vierzehn (53,8 %) der Verstorbenen führten Prothesenausriß oder massive Thrombosierung der künstlichen Klappe zu einem akuten Herzversagen. Sechsmal war eine cerebrale, zweimal eine coronare Embolie als Todesursache anzusehen, während in vier Fällen die unbeherrschbare Sepsis bei florider Endokarditis im Vordergrund der häufig zugleich vorkommenden Todesursachen stand. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß sich die oben angeführten Tatsachen häufig überschneiden, gemeinsam vorkommen; z. B. Sepsis und Linksversagen bei: florider Endokarditis mit toxischer Hirn- und Nierenschädigung und massiver Prothesenthrombosierung.

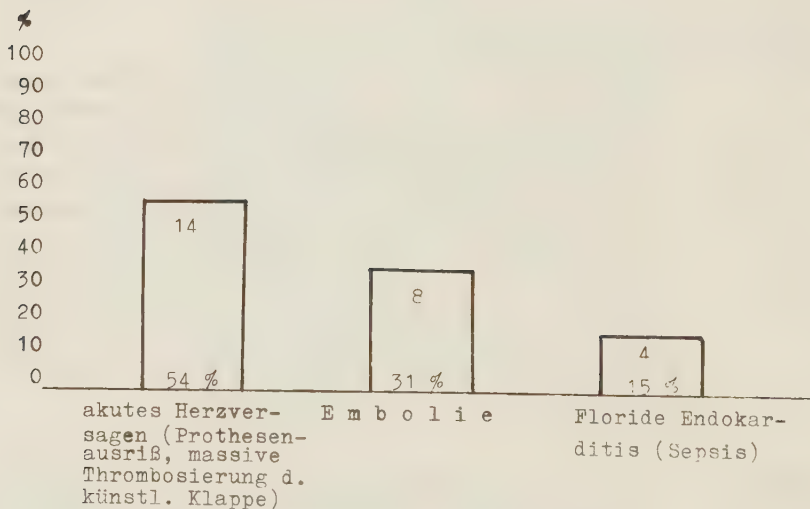


Abb. 4: Letztlich entscheidende Todesursachen bei 26 an post-operativer bakterieller Endokarditis nach künstl. Klappenersatz Verstorbenen (Univ.-Klinik München, 1962 - 1972)

Überlebende,
Letalität

26 der 29 Patienten mit postoperativer Endokarditis starben. Das entspricht einer Letalität von 89,6 %. Alle sechs Fälle (100 %) der Spätform nahmen einen tödlichen Ausgang, während von den 23 Frühinfektionen 20 (86,9 %) verstarben.

Zahl der postop. aufgetretenen bakt. Endokarditiden		Zahl der nach postoperativer bakt. Endokard. Verstorbenen		Zahl der nach p. o. bakt. Endokarditis geheilte Patienten	
No.	%	No.	%	No.	%
29	100	26	89,6	3	10,3

Tabelle 6

Letalitätsrate der bakteriellen Endokarditis nach
künstlichem Herzklappenersatz.

PROPHYLAXE - THERAPIE - ERFOLG (Kasuistik)

Sämtliche Patienten standen zum Zeitpunkt der Operation und in der darauf folgenden Woche unter einem wechselnden prophylaktischen Antibiotika-Schutz:

Drei Patienten bekamen Erycin (4 x 250 mg i. v.), in zwei Fällen kombiniert mit 20 Mill. E. Penicillin i. v.; fünfzehn Patienten wurde Stapenor (4 - 6 x 500 mg) verabreicht, siebenmal mit Refobacin (2 x 1 Amp.), dreimal mit 20 Mill., zweimal mit 10 Mill. E. Penicillin und einmal mit Leukomycin (2g) kombiniert; zusätzlich zu je 2 x 1 Amp. Refobacin erhielten drei Frischoperierte Totocillin (4 x 1,5 g i. v.), einer Cephalothin (4 x 3 g); in sieben Fällen wurde Refobacin alleine gegeben.

Bei neun Patienten mit der Frühform der Endokarditis, die noch unter prophylaktischen antibiotischen Medikamenten standen, wurden bei Stellung der Verdachtsdiagnose "bakterielle Endokarditis" sämtliche Antibiotika gestoppt und Blutkulturen abgenommen; sieben weiteren Früh-Endokarditiden wurden Blutkulturen abgenommen, ohne die laufende Antibiotika-Prophylaxe zu unterbrechen. Das bakteriologische Ergebnis war in acht Fällen dieser Früh-Endokarditiden positiv. Die bei den sechs späten Infektionen abgenommenen drei Blutkulturen brachten einmal ein positives Ergebnis. Die Therapie dieser neun Fälle von Endokard-Infektionen mit noch zu Lebzeiten der Patienten bestimmten Erregern soll kurz skizziert werden:

Fall Nr. 7 (37-jähriger Mann, Früh-Endokarditis nach Aortenklappenersatz 1966).

Antibiotika-Prophylaxe: Leukomycin 2 g, Stapenor 4 x 500 mg bis zum 15. postoperativen Tag; unter dieser Medikation gingen die am 7. postoperativen Tag aufgetretenen Temperaturerhöhungen von 38,7 °C wieder auf subfebrile Temperaturen zurück. Vom 16. bis zum 32. postoperativen Tag wurde 2 x 1 Beromycin verabreicht; die Tempe-

ratur blieb während dieser Zeit bei Werten zwischen 37,5 und 37,8 °C. Bei der abschließenden Untersuchung in der 5. postoperativen Woche, vor der Entlassung nach Hause, stellte sich das Herz röntgenologisch vergrößert gegenüber dem präoperativen Befund dar. Nach zehn Tagen Aufenthalt zu Hause Fieber, Kontinua von 38 °C, Wiederaufnahme in der Med. Klinik, septisches Bild, auskultatorisch ein neuauftretendes diastolisches Decrescendo über dem 3. ICR und in mehreren abgenommenen Blutkulturen hämolyisierende Staphylokokken, resistent gegen Penicillin, Ampicillin und Chloramphenicol. Eine Woche lang Therapie mit Erythromycin 2,5 g i. v./ per os, kein Effekt; daran anschließend 5 g Staphenor/ die, ebenfalls wirkungslos. Trotz der nachgewiesenen Penicillin-Resistenz der Erreger wurde noch ein Versuch mit hochdosiertem Penicillin unternommen, doch konnte die Auswirkung dieser Maßnahme nicht mehr abgewartet werden, der Patient verschied unter dem Bild des akuten Linksversagens.

Die Sektion ergab einen Klappenaustriß bis auf die halbe Circumferenz, Thromben am Prothesenrand und histologisch Kokken in den Vegetationen.

- - -

Im Fall Nr. 9 (41-jährige Frau, Mitralklappenersatz 1968), traten am 5. postoperativen Tag unter Staphenor-Prophylaxe (4 x 500 mg) Temperaturen über 39,5 °C auf, die nach hochdosierten Penicillin- und Refobacin-Gaben auf subfebrile Werte abfielen. Zum Zwecke der Blutkultur-Entnahme wurde ein mehrtägiges antibiotikafreies Intervall eingeschaltet; es ergaben sich Klebsiellen. Nach Absetzen der Antibiotika stieg das Fieber erneut über 39,2 °C. Nun wurden über vier Wochen lang täglich 30 Mill. E. Penicillin als Dauertropf-Infusion, 2 x 40 mg Refobacin i. m. und 4 g Ampicillin verabreicht, worauf sich eine völlige Heilung einstellte.

- - -

Fall Nr. 14 (12-jähriger Bub, Mitralklappenersatz 1969), zeigte im Laufe der ersten drei postoperativen Wochen unter Staphenor- und Refobacin-Schutz eine Leukocytose mit Linksverschiebung, zunehmende Herzinsuffizienz, ein feinfleckiges Exanthem und, ab dem 19. postoperativen Tag, Fieber über 39 °C. An diesem Tag abgenommene Blutkulturen ergaben Monilien, während mehrere vorher abgenommene

Proben negativ ausgefallen waren. Mit Vorliegen des positiven Blutkultur-Ergebnisses wurde sofort die spezifische antimykotische Therapie mit Bayer B 5097 (3 x 2 Kapseln) eingeleitet. Vier Tage später verschied der zwölfjährige Junge unter dem Zeichen des akuten Herz- und Kreislaufversagens, ohne daß sich eine Besserung abgezeichnet hätte. (Sektion: großer Abscheidungs-thrombus an künstlicher Klappe).

- - -

Fall Nr. 16 (38-jährige Frau, Aorten-, Mitral-, Tricuspidalersatz, 1970).

Bei Übernahme der Patientin nach dreiwöchigem, bis auf dauernd subfebril bleibende Temperaturen komplikationslosem postoperativen Verlauf zur internistischen Nachbehandlung fielen Beinödeme, die hohe Senkung von 72/100, eine normochrome Anämie sowie auskultatorisch ein systolisches Geräusch (p. m. 3. ICR) Grad II - III und ein hochfrequentes diastolisches Sofortgeräusch (3. ICR) Grad I auf. Eine antibiotische Behandlung mit Totocillin (4 x 1,5 g i. v.), Refobacin und Cephalotin brachte keine Besserung des Zustandsbildes, die Temperaturen stiegen auf 40 °C; nun abgenommene Blutkulturen ließen Hefen wachsen. Die Nierenfunktion kam zum Erliegen, der Patient kam in der achten Woche nach der Operation ad exitum.

- - -

Fall Nr. 27 (44-jährige Frau, Aortenklappenersatz 1971).

Trotz postoperativer Antibiotika-Prophylaxe von Refobacin (2 x 40 mg) rezidivierende Fieberschübe über 39 °C, Leukocytose, Anämie. Nach Absetzen des Antibiotika-Schutzes am 9. postoperativen Tag wurden am 12. postoperativen Tag Blutkulturen abgenommen; sie erbrachten in zwei von sieben Proben Candida, die als Verunreinigung angesehen wurden. Es wurde keine spezifische Therapie eingeleitet. Achtzehn Tage nach der Operation stiegen die Temperaturen erneut über 39,5 °C an, neuerlich abgenommene Blutkulturen erbrachten jetzt, doch erst post exitum, ein deutliches Wachstum von Sproßpilzen der Candida-Gruppe; am 19. postoperativen Tag verstarb der Patient unter dem Zeichen eines low-output-failures. Sektion: Massive Thrombosierung der künstlichen Aortenklappe, fast vollständiger Verschluß.

Fall Nr. 28 (37-jähriger Mann, Mitralklappenersatz 1971).
2 x 40 mg Refobacin bis zum 9. postoperativen Tag; Erythrocyturie, progrediente Anämie, ab 17. postoperativen Tag intermittierende Fieberschübe bis 39 °C, zehn Blutkulturen ohne positives Ergebnis; zwei Monate nach der Operation Entlassung nach Hause, drei Wochen danach Wiederaufnahme unter septischem Bild: Fieber bis 40 °C, Milz zwei bis drei Querfinger vergrößert zu tasten, Leukocytose von 13.000, im EKG polytope ventrikuläre Extrasystolen. In fünf abgenommenen Blutkulturen waren jetzt zweimal Candida nachzuweisen. Trotz bereits eingeschränkter Nierenfunktion wurde mit der spezifisch antimykotischen Therapie begonnen (Amphotericin B, 15 mg/ die.), doch der Patient verstarb fünf Tage später unter dem Zeichen des akuten Herzversagens.
(Sektion: Völlige Thrombosierung des Prothesenostiums).

- - -

Fall Nr. 29 (42-jähriger Mann, Mitralklappenersatz 1972).
Infektionsprophylaxe 2 x 40 mg Refobacin, 4 x 2 g Cephalotin; am 10. postoperativen Tag Rethorakotomie wegen alter Blutkoagel, Ikterus, verzögerte Rekonvaleszenz; nach vier Wochen Übernahme in Medizinische Klinik. Hier fielen im EKG salvenartige Extrasystolen auf, schwere Rechts- und Linksherzinsuffizienz, nachmittags täglich bis 39,2 °C erhöhte Temperaturen, in Blutkulturen ließen sich Candida züchten. Sofort wurde eine spezifische Therapie mit Amphotericin B (70 mg/ die.) und Bayer B 5097 (2 Kapseln/ die.) eingeleitet, die zwischenzeitlich einen leichten therapeutischen Erfolg mit Fiebertückgang zeigte. In diesem Stadium wurde eine Reoperation von den Herzchirurgen als völlig aussichtslos abgelehnt. Der Patient verstarb unter dem Zeichen der zunehmenden Herzinsuffizienz und dem Auftreten eines paravalvulären leaks.

- - -

Fall Nr. 20 (Spät-Endokarditis, 46-jährige Frau, Mitralklappenersatz 1970).
Ein Tag nach der Operation unter Refobacin-Schutz Rethorakotomie wegen Hämatothorax, weiterer postoperativer Verlauf komplikationslos, Entlassung nach Hause. Vier Monate später ambulante Kontrolluntersuchung: "Implantierte Klappe funktioniert". Über Mitralis und Tricuspidalis war neben den typischen Klappengeräuschen ein leises holosystolikum gehört worden, die Leber war zwei QF vergrößert, eine geringfügige normochrome Anämie (Hb 12, 4, Ery.

4,3 Mill., Hb_E 28,7) wurde festgestellt, doch wurden diesen Befunden keine weitere Bedeutung beigemessen. Weitere vier Monate später: Patientin klagt seit Wochen über zunehmende Abgeschlagenheit, Atemnot, subfebrile Temperaturen. Neuaufnahme in der Med. Klinik: Temperatur 38,5 °C, Blutkulturen positiv; Streptokokkus viridans; sofort 60 Mill. E. Penicillin/ die.; Temperatur-Rückgang schon nach zwei Tagen. Am zehnten Tag des stationären Aufenthaltes Hirnembolie, Herzstillstand. (Sektion: Cerebrale Massenblutung).

- - -

Bei den verbleibenden 20 Patienten wurden in neun Fällen keine Blutkulturen abgenommen, in elf Fällen blieben sie negativ, so daß man die Behandlung nicht spezifisch gegen bekannte Erreger richten konnte. Unter diesen ungünstigen Bedingungen konnten zwei Fälle von postoperativen bakteriellen Endokarditiden zur völligen Ausheilung gebracht werden:

Fall Nr. 3 (41-jähriger Mann, Früh-Endokarditis nach Mitralklappenersatz 1966).

Zwei Wochen nach der Operation (Prophylaxe: 4 x 500 mg Stapenor, 10 Mill. E. Penicillin für die Dauer von elf Tagen, weiterhin 3 x 2 Tabletten Baycillin 400 tägl.) kommt es zu Gelenkschmerzen, fortschreitender Anämie, sept. Temperatur bis 40 °C mit Schüttelfrost; nach Ausschluß sämtlicher anderer Infektionsherde (Lunge, Niere, Op-Wunde) Absetzen der Antibiotika, Abnahme mehrerer Blutkulturen, die steril blieben; weiterhin septische Temperatur mit großen Schwankungen. Therapie: tägl. 60 Mill. E. Penicillin im Dauertropf, 2 g Chloromycetin, 2 g Streptomycin. Nach drei Wochen dieser Behandlung Exanthem, Umstellung auf 10 x 1 Tablette Baycillin 400, Verlegung nach Heimatort, dort vier Wochen "hochdosierte antibiotische Behandlung", zu Hause weiterhin täglich 6 x 1 Baycillin 400 für die Dauer mehrerer Wochen. Heilung.

- - -

Fall Nr. 15 (30-jährige Frau, Früh-Endokarditis nach Aorten- und Mitralklappenersatz 1969).

In den ersten zwei postoperativen Wochen, unter täglichen Stapenor- (2 g) und Refobacin- (2 x 4 mg) Gaben, Temperaturen bis 38 °C, Mikrohämaturie, Leukocytose, röntgenologisch Größenzunahme des

linken Ventrikels und des linken Vorhofes; auskultatorisch erscheint ein Holosystolikum über der Mitralis. Die beiden Blutkulturen, die unter laufender antibiotischer Medikation abgenommen wurden, bleiben negativ. Ab dem 15. postoperativen Tag wurde Refobacin abgesetzt und dafür Binotal (5 g/ die.) zu dem weiterlaufenden Stapenor (2 g/ die.) verabreicht. Diese Therapie wurde für die Dauer von acht Wochen durchgeführt; in dieser Zeit Normalisierung der Temperatur und des kardialen Auskultationsbefundes, Rückgang der entzündlichen Zeichen. Seither komplikationslos.

- - -

In den restlichen 18 Fällen, in denen ebenfalls entweder keine Blutkulturen abgenommen wurden oder diese ein negatives Ergebnis hatten, wurde, sobald die Verdachtsdiagnose "bakterielle Endokarditis" gestellt war, die antibiotische Therapie mit verschiedenen Medikamenten in von Fall zu Fall wechselnder Dosierung begonnen; Verwendung fanden: Penicillin (10, 40, 60, 80, 120 Mill. E./ die.), die Breitspektrum-Penicilline Binotal (3 - 5 g/ die.), Totocillin (4 x 1,5 g/ die.) und Ampiclox (6 g/ die.), das penicillinase-resistente Stapenor (2 g/ die.), das von Penicillinase ebenfalls kaum angegriffene Cephalothin (2 - 6 g/ die.), das Gentamycin Refobacin (80, 100, 120 mg/ die.), Chlorampheniol (2 g/ die.), Tetracycline (2 g/ die.), Streptomycin (2 g/ die.), die Penicillin-Streptomycin-Kombination Supracillin und Colistin (2 - 4 x 3 Mill. E. als Dauertropf-Infusion).

Im allgemeinen wurde angestrebt, durch Dauertropf-Infusionen einen gleichmäßig hohen Blutspiegel zu erreichen, der durch zusätzliche i. m. oder i. v. Injektionen intermittierend erhöht wurde. Zeigte der weitere Verlauf das Nichtansprechen auf das erste Antibiotikum an, so wurde auf ein Medikament mit anderem Wirkungsspektrum und unterschiedlichem Wirkungsmechanismus umgestellt. Als Behandlungsdauer waren zwischen vier und sechs Wochen vorgesehen, doch wurde dieses Ziel nur bei den drei Überlebenden erreicht.

Reoperation

In einem Fall einer Früh-Endokarditis nach Aortenklappenersatz

bei einem 31-jährigen Mann (Fall Nr. 6, 1967) wurde vier Wochen nach der Erstoperation die Reoperation beschlossen, als eine 14-tägige hochdosierte Penicillin-Behandlung (60 Mill. E./ die.) das septische Bild nicht beeinflusste. Der Patient war zum Zeitpunkt der Zweitoperation, bei der die infizierte Klappe durch ein neues Starr-Edwards-Ventil ersetzt und die Vegetationen mit dem scharfen Löffel entfernt wurden, bereits in einem desolaten Zustand (Nieren- und Leberinsuffizienz), so daß er diesen neuerlichen Eingriff nicht überstand.

Endokarditiswahrscheinlichkeit
nach künstlichem Herzklappenersatz

Eine aussagekräftige Mitteilung über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bakteriellen Endokarditis für einen bestimmten Zeitraum nach der Klappenersatzoperation läßt sich nach der von Berkson und Gage (13) angegebenen und für unsere Zwecke modifizierten "actuarial-method" machen.

Aus diesen statistischen Berechnungen wird ersichtlich, daß 5 % der Klappenersatzpatienten im ersten Halbjahr nach der Operation mit dem Auftreten einer infektiösen Endokarditis rechnen müssen. Bereits im zweiten postoperativen Halbjahr sinkt die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Infektion auf 0,4 % und geht im Verlauf der weiteren sechs postoperativen Halbjahre, in denen noch Endokarditiden beobachtet wurden, auf 0,2 % zurück. Später als vier Jahre nach dem Klappenersatz wurden bei uns keine neu auftretenden Endokarditiden mehr beobachtet. Von den insgesamt zu erwartenden 6 % der Endokarditisfälle treten also bereits 5 % in den ersten sechs Monaten nach der Operation auf.

Anders ausgedrückt kann man auch sagen, daß 86 % der zu erwartenden Endokard-Infektionen nach Klappenersatz im Zeitraum des ersten postoperativen Halbjahres liegen, während sich die restlichen 14 % auf die folgenden dreieinhalb Jahre verteilen.

Die nähere Aufschlüsselung des ersten postoperativen Halbjahres ergibt Folgendes:

In der ersten, auf den Klappenersatz folgenden Woche müssen etwa 2 % der Frischoperierten mit einer Endokarditis rechnen; schon in der zweiten postoperativen Woche sinkt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auf 1 %, in der dritten und vierten Woche auf 0,6 %, um in der fünften Woche auf 0,2 % abzufallen. (Eine weitere Verfolgung nach Wochen ist nicht mehr sinnvoll, da die actuarial method äquidistante Beobachtungsintervalle voraussetzt).

Über ein Drittel (34,8 %) der insgesamt zu erwartenden Endokarditiden treten also bereits in der ersten postoperativen Woche auf, ein weiteres Viertel (20,7 %) folgt in der zweiten Woche nach dem Klappenersatz, während in der dritten und vierten Woche je ein Fünftel folgen.

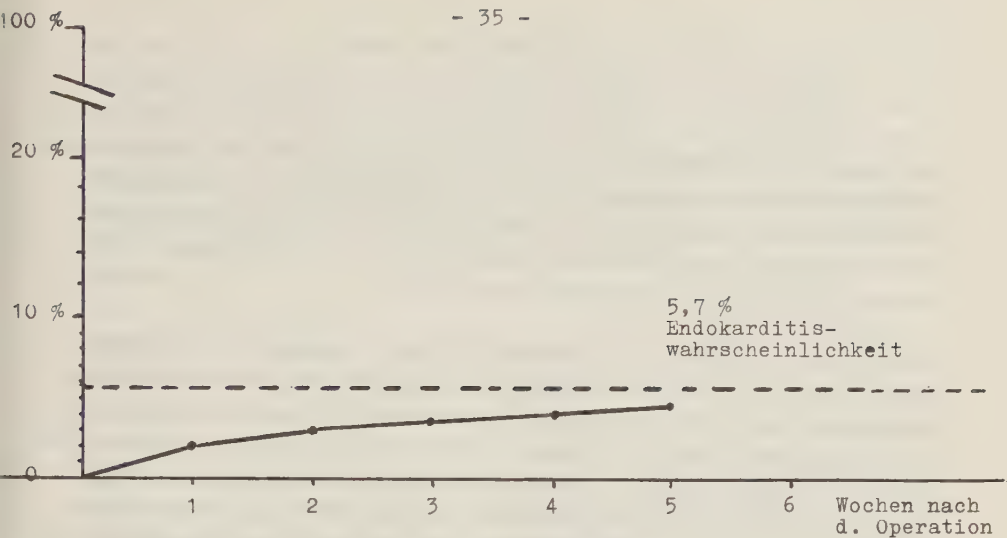


Abb. 5 Endokarditiswahrscheinlichkeit nach künstlichem Klappenersatz, wöchentliche Beobachtungsintervalle

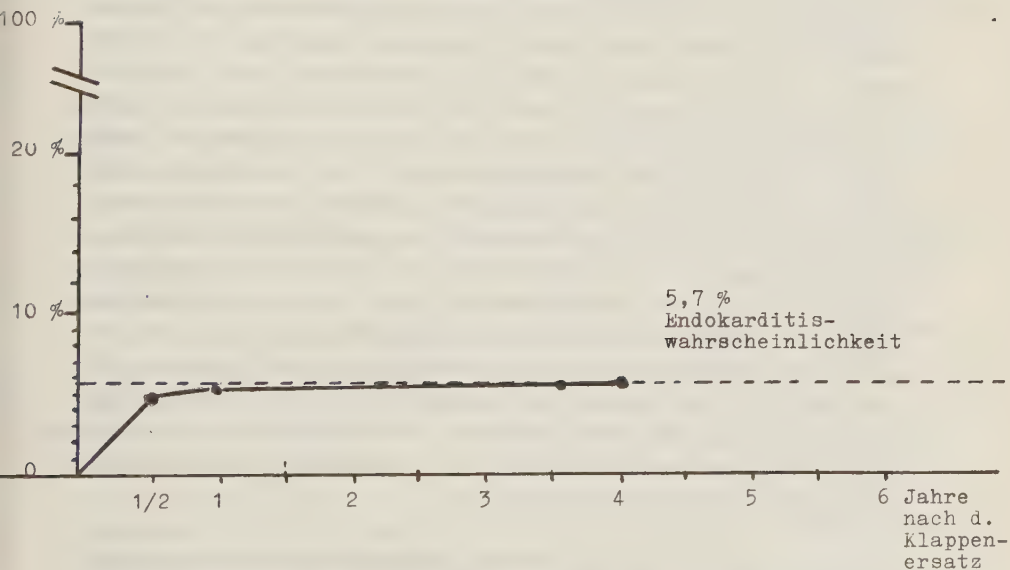


Abb. 6 Endokarditiswahrscheinlichkeit nach künstlichem Klappenersatz, halbjährige Beobachtungsintervalle

Die bakterielle Endokarditis ist eine Komplikation von Bakteriämien bei Patienten mit intrakardialen Abnormitäten. Die am häufigsten von bakterieller Endokarditis komplizierten Anomalien sind die, bei denen sich signifikante Druckgradienten und Turbulenzen über einem Defekt oder einer Klappe entwickeln.

Wie bereits Rodbard (78) festgestellt hat, bedingt ein Durchfluß mit hoher Geschwindigkeit durch eine enge Öffnung lokal einen verminderten Druck am Rande des beschleunigten Stromes; ebenso bedingen Turbulenzen lokale Druckunterschiede in bestimmten Arealen, wodurch es in den Gebieten niedrigeren Drucks zu einer schlechteren Versorgung des Endokards kommt und dadurch die Ablagerung von Fibrin und Bakterien begünstigt wird. Der Gebrauch von Metallgestellprothesen im Herzen bringt nun solch ein wohldefiniertes Areal von Widerständen mit sich, wo lokale Turbulenzen entstehen. Außerdem gibt es bei jeder Implantation von künstlichen Klappen ein Gebiet, wo Metall oder Kunststoff und lebendes Gewebe aufeinanderstoßen und wo keine komplette Heilung eintreten kann; in diesem Gebiet ist das Granulationsgewebe dem strömenden Blut direkt ausgesetzt, hier entstehen die meisten Thromben und hier, in diesem unverheilten Gebiet, wirken sich die vom Prothesengestell verursachten Turbulenzen aus.-Weiterhin wird in der klassischen Studie von Elek und Caven (32) experimentell gezeigt, daß eine einzige Naht die Anzahl der Staphylokokken, die benötigt wird, um eine lokale Infektion hervorzurufen, um den Faktor 10.000 verringert. - Barney (7) fand, daß 100 Prozent der Hunde, denen eine bestimmte Dosis von streptococcus mitis intravenös verabreicht wurde, die bakterielle Endokarditis bekamen, wenn eine Herzklappe zerstört oder eine Prothese implantiert worden war; dagegen entwickelte keiner der Hunde der Kontrollgruppe, die unverletzt einer gleichen Menge Erreger ausgesetzt wurden, die Infektion; ebensowenig eine Gruppe mit Rechtsventrikulotomie.

All diese Studien zeigen, daß die Implantation von Fremdmaterial und Widerständen in den Herzklappenregionen Turbulenzen hervorruft und eine Umgebung entstehen läßt, die zu Absiedlung und Wachstum von Erregern führt, wenn eine Contamination mit folgender Bakteriämie stattfindet.

Die Herzchirurgie, besonders der künstliche Klappenersatz, stellen nach dem oben Ausgeführten nun eine einzigartige Möglichkeit für die Entwicklung einer Infektion dar: die Operationen werden ausgeführt an anomalen Endokard und geschädigten Klappen, und Fremdmaterial wird eingesetzt. Seit 1957 (2) wird über Infektionen nach intrakardialen Operationen berichtet. Herr, Starr und McCord (51, 52) beschreiben 1962 erstmals fünf Endokarditiden nach Klappenersatz.

Über die Häufigkeit des Auftretens, die bei unserem Krankengut in München etwa 6 % beträgt, liegen in der durchgesehen Weltliteratur unterschiedliche Angaben vor.

Yeh und Mitarbeiter (91) weisen darauf hin, daß Art und Menge des implantierten Fremdmaterials in bestimmter Beziehung zum Auftreten der infektiösen Endokarditis stehen: Nach 158 Fällen von rekonstruktiven Klappenkorrekturen sahen sie nur zwei Endokarditiden (1,2 %); als intrakardiale Prothesen - keine Ballventile - verwendet wurden, ereigneten sich vier nach insgesamt 116 Operationen (3,4 %); die Häufigkeit stieg weiter mit der Implantation der Ballklappenprothesen: 12 von 126 Operierten (9,5 %) bekamen die Endokard-Infektion.

Geraci, Dale und McGoon (39) stellten 1963 10 %, Björk (14) 1964 23 %, Amoury et al (2) 1965 8 % Fälle von Endokarditis nach künstlichem Klappenersatz fest. Veröffentlichungen von Block et al (16) und Cohn et al (23) weisen auf das durch den Gebrauch von unbenetzbaaren Materialien, kürzeren Operationszeiten und prophylaktischen Antibiotika bis auf 1,5 % und darunter verringerte Auftreten hin. Nach Stein et al (87) ist die Häufigkeit der Endokarditiden nach Klappenersatz mit der Einführung der Methicillin- und Oxacillin-Prophylaxe gar auf 0,2 % gesunken. Neuere Untersuchungen (1969) von Braimbridge (17) und Killen et al (58) ermittelten 1,5, bzw. 3,7 %. Aus Langzeitstudien, die ein großes Patientengut verfolgen, kann man eine Häufigkeit von 2 - 4 % (3, 20, 30, 33, 47, 77) entnehmen.

Endokarditiden ereignen sich häufiger nach Aortenklappenersatz als nach dem Ersatz der Mitral-Klappen; unsere Ergebnisse, 7 % gegenüber 4,5 % stimmen hierin mit den in der Literatur berichteten überein (2, 23, 30, 34, 36). Es wird vermutet, daß diese Beobachtung

von den besonderen Druck- und Strömungsverhältnissen des aortalen Ausflußtraktes abhängt, die im Vergleich zur Mitralregion mit größeren Turbulenzen und damit größerer Anfälligkeit für Infektionen einhergehen.

Einige Autoren unterscheiden, abhängig von der Dauer des Intervalls zwischen Operation und Auftreten erster endokarditischer Symptome, eine Früh- und eine Spätform der Infektion. Als Stichtag wird häufig der Tag der Klinikentlassung nach der Klappenersatzoperation genannt (22, 36, 88); Block et al (16) setzen den 60. postoperativen Tag als Scheidemarke fest. Teilen wir nach dieser zuletzt angegebenen Methode unser Krankengut ebenfalls auf, so finden wir 23 "Früh"- und sechs "Spät"-Endokarditiden. Bei sechs Patienten mit der innerhalb von 60 Tagen nach der Operation einsetzenden Endokarditis konnten wir rückblickend eine septische Operationskomplikation (Wundinfektionen, Pneumonie etc.) als mögliche Quelle der für den Endokard-Befall entscheidenden Bakteriämie finden, während bei den übrigen 17 Frühinfektionen die Contamination wohl während des chirurgischen Eingriffs stattgefunden hat (43, 60, 91). Für die sechs bei uns aufgetretenen Spät-Endokarditiden konnten wir aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen keinen Ausgangspunkt für die Infektion finden; gewöhnlich werden hierfür Pyelonephritiden, Zahnfleischherde, Zahnextraktionen, Eingriffe am Urogenitalsystem oder andere chirurgische Manipulationen genannt (16). Bezüglich der verursachenden Erreger war bei unseren Früh- und Spätendokarditiden kein signifikanter Unterschied festzustellen:

Die in unseren späten Fällen angetroffenen Erreger (Klebsiellen, Staphylokokken, Streptokokken und Candida albicans) waren bei uns ebenso für Frühendokarditiden verantwortlich. Dagegen finden Block et al (16) eine für Früh- und Spätfälle charakteristische Erregerverteilung: Hochvirulente Organismen, wie Staphylokokken und relativ antibiotikaresistente gramnegative Bakterien in der ersten, dagegen weniger pathogene Mikroorganismen in der zweiten Gruppe. Korrespondierend zu den unterschiedlichen Erregern ergeben sich bei Block auch auffällige Abweichungen in der Letalitätsrate der beiden Gruppen: Bei ihm starben 71 % der frühen, jedoch nur 20 %

der späten Endokarditisfälle. Ähnliche Ergebnisse werden von Yeh und Mitarbeitern (91) geschildert, nach deren Bericht ihre drei Spätinfektionen geheilt werden konnten. Wir müssen dagegen feststellen, daß alle unsere sechs Spätfälle tödlich endeten (Letalität 100 %), während von unseren 23 Früh-Endokarditiden immerhin drei geheilt wurden (Letalität 87 %). Unsere Ergebnisse finden sich damit in näherer Übereinstimmung mit den Resultaten vier anderer Gruppen (23, 87, 2, 92), die ebenfalls über eine ernste Prognose bei den Spätinfektionen berichten.

Über einen unterschiedlichen Befall der bei uns in München zum Herzklappenersatz verwendeten Modelle läßt sich grob sagen, daß die verschiedenen Typen etwa gleichmäßig, entsprechend ihrer zum Einsatz gekommenen Zahl mit der bakteriellen Endokarditis in Verbindung gebracht werden können.

Bezüglich der Geschlechter- und Altersverteilung lassen sich keine statistisch signifikanten Aussagen machen.

Aus der Aetiologie der Vitien, die schließlich den Klappenersatz erforderlich gemacht hatten, scheint ein bevorzugter Befall der erworbenen Klappenläsionen durch die postoperative Endokarditis hervorzugehen; lediglich bei 8 % der bei uns aufgetretenen bakteriellen Endokarditiden war der prothetisch korrigierte Klappenfehler kongenitaler Natur. Nager, Urthaler und Rothlin (99) bezeichnen die Endokarditis rheumatica als für die infektiöse Endokarditis prädisponierende Grundkrankheit; es ist anzunehmen, daß auch nach Entfernung der geschädigten Klappen in den betreffenden Arealen alteriertes Endokard zurückbleibt, das einen für die Infektion empfänglichen Boden bildet(48).

Betrachtet man die Verteilung der postoperativen Endokarditiden auf die einzelnen Jahre, so fällt auf, daß bei etwa vergleichbaren Zahlen von Klappenersatzoperationen in den letzten vier Jahren 1972 ein deutlicher Rückgang dieser Komplikation zu verzeichnen ist. In Kreisen unserer Herzchirurgen wird diese Erscheinung auf einen Wechsel in der antibiotischen Prophylaxe, nämlich den Übergang

von Gentamycin (Refobacin) auf Cephalosporine (Cephalothin) zurückgeführt. Es ist eine empirisch gefundene Tatsache, die bisher zwar noch nicht wissenschaftlich begründet, aber auch noch nicht widerlegt worden ist, daß unter Cephalothin ein wesentliches Abnehmen der Candida-Infektionen zu verzeichnen ist; möglicherweise sind im Spektrum des Cephalothins Lücken für Candida-Antagonisten enthalten.

Die Diagnostizierung der postoperativen bakteriellen Endokarditis war oft sehr schwierig. Die subjektiven Frühsymptome, die der Erwägung der Verdachtsdiagnose "bakterielle Endokarditis" in über 50 % unserer Fälle unterschiedlich lange - meist um zwei, doch auch vier, fünf, sechs, zehn und sechzehn Wochen, in einem Fall möglicherweise um zwei Jahre - vorausgingen, sind höchst unspezifischer Natur. Ein allgemeines Krankheitsgefühl, Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen (45, 75, 90) sind bei Patienten, die nach langem, schwächendem Leiden eine schwere Operation hinter sich gebracht haben, nicht unbedingt als Hinweis auf die ernste Komplikation zu werten. Doch wurden bei diesen Kranken immer bereits diskrete objektive Symptome gefunden, wie minimale Insuffizienzzeichen, subfebrile oder abendliche Temperaturen und suspekte Laborbefunde, die einerseits oft überlagert und maskiert sind von postoperativen entzündlichen Veränderungen, andererseits unterdrückt von der in den Frühfällen noch laufenden Antibiotika-Prophylaxe. Petechien, bedingt durch die bei Endokarditis vermehrte Brüchigkeit der Kapillarwände, wurden zweimal als Arzneimittelreaktion gedeutet.

Die Schnelligkeit, mit der es bei der postoperativen bakteriellen Endokarditis zu Veränderungen an Sitz und Funktion der künstlichen Klappe kommt, und der schwere, therapeutisch häufig nicht mehr zu beeinflussende Verlauf scheinen es ratsam zu machen, den oben genannten, unspezifischen subjektiven Symptomen in Verbindung mit unbedeutend imponierenden objektiven Befunden in Zukunft noch mehr Bedeutung beizumessen, nach ihnen zu fahnden und dann weitere diagnostische Schritte, wie Absetzen laufender Antibiotika und Abnahme von genügenden Blutkulturen, zu veranlassen.

Immer vorhandenes, in Höhe und Verlauf variierendes Leitsymptom für die Endokard-Infektion war das Fieber, das nur bei zweien unserer Patienten unter 39 °C lag. Häufig stellte sich der hochfieberhafte, stürmische Verlauf erst nach tagelangem, in einem Fall erst nach vierwöchigem Bestehen von subfebrilen Temperaturen ein. Auch in der durchgesehenen Literatur (16, 45, 90, 91) wird von andauerndem oder rekurrerendem Fieber nach der Operation als konstantem diagnostischem Kriterium berichtet. Die Diagnose einer bakteriellen Endokarditis sollte immer erwogen werden, wenn bei einem Patienten mit künstlicher Herzklappe Fieber ungeklärter Genese auftritt. Die progrediente, normochrome Anämie, die wir bei allen unseren Patienten fanden, entspricht sowohl den Angaben über die klassische bakterielle Endokarditis (Hurst) als auch Mitteilungen über die postoperative Sonderform (16, 23, 75). Allerdings ist diese Anämie nicht als obligatorisches Merkmal der postoperativen bakteriellen Endokarditis aufzufassen; Amoury und Mitarbeiter (2) beispielsweise haben sie nur in 50 % ihrer Fälle gesehen.

Zu den weiteren am häufigsten angetroffenen charakteristischen Merkmalen gehört die Hämaturie (16), die bei 18 unserer 26 Patienten gefunden wurde, und zwar sowohl bei den frühen wie bei den späten Infektionsfällen.

Regurgitationsgeräusche oder Minderung der Lautstärke des Schlußtones der künstlichen Klappe wiesen bei elf unserer Kranken darauf hin, daß durch die lokale Destruktion des Gewebes ein Leck entstanden (23) oder durch die Vegetationen das Ventil zumindest teilweise thrombosiert war (93). Eine mit medikamentösen Mitteln nicht mehr beherrschbare Stauungsinsuffizienz und low cardiac output waren die Folgen (16) und legten die Frage einer Reoperation mit Entfernen der Vegetationen (Debridement) und Neubefestigung oder Austauseln der Prothese nahe.

Das allgemein entzündliche, unspezifische Zeichen der Leukozytose war bei 25 von unseren Patienten (86 %) gefunden worden, zehnmal war dabei eine Linksverschiebung festzustellen. Amoury und Mitarbeiter (2) konnten lediglich bei einem Drittel ihres Krankengutes eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen finden.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die in der Chirurgischen Klinik nur in den seltensten Fällen bestimmt wird, war in allen Fällen, in denen wir diesbezügliche Werte fanden, hochgradig erhöht. Zumindest in den sehr frühen Fällen, die schon nach kurzem Intervall auf die Operation folgen, ist die Aussagekraft dieses Parameters wegen der überlagernden Postkardiotomie-Symptomatik nur von beschränkter Verwertbarkeit.

Der röntgenologische Nachweis einer Zunahme der Herzgröße gegenüber dem präoperativen Zustand war bei uns in sechs Fällen zwar ein wertvoller Hinweis, gestaltet sich aber oft recht schwierig, denn man kann häufig die schwerkranken Patienten nicht mehr stehend vor den Schirm bringen, und die Beurteilung der absoluten Herzgröße, aufgenommen im Liegen im Vergleich mit einer stehend geschossenen Aufnahme ist nicht zuverlässig möglich. - Sowohl diagnostisch als auch prognostisch wichtige Aussagen im Rahmen der Radiologie können auch überlang den Röntgenstrahlen ausgesetzte Filme und die Kinefluoroskopie machen (83, 88); auf diese Weise werden die durch den auch bei uns häufig gesehenen teilweisen Ausriß aus den endokarditisch zerstörten Geweben verursachten unnatürlichen Prothesenbewegungen ("tilting") zur Darstellung gebracht.

Das Vorhandensein positiver Blutkulturen als drittes Hauptkriterium der postoperativen bakteriellen Endokarditis neben progredienter Anämie und anhaltendem Fieber fordern Shafer und Hall (83). Amoury und Mitarbeiter (2) gehen soweit zu sagen, daß bei negativem Ausfall der Blutkulturen eine bakterielle Endokarditis unwahrscheinlich ist, vorausgesetzt, daß eine ausreichende Anzahl (mindestens sechs) abgenommen und in aeroben und anaeroben Medien mindestens drei Wochen inkubiert wird. Diese Autoren, die in allen ihren 13 Fällen positive Erregernachweise erzielten, nahmen zunächst an drei hintereinanderliegenden Tagen jeweils mindestens dreimal Blutkulturen ab; War diese erste Serie noch negativ, so schlossen sie weitere fünf bis sieben Abnahmen an, bis sich endlich ein Bakterienwachstum einstellte. Temple et al (90) empfehlen, im antibiotikafreien Intervall mindestens fünf bis sechs Kulturen unter peinlichst sterilen Bedingungen pro Tag anzunehmen; bei laufender Antibiotika-Medikation soll das hygienische Institut über

diese genau informiert werden, damit zu den Blutproben die jeweiligen Inhibitoren gegeben werden können: Penicillinase bei Penicillin G, Paraaminobenzoessäure bei Sulfonamiden und Metallsalzen oder Cystein bei Tetracyclinen; wenn Verdacht auf Pilze oder Rickettien besteht, müssen besondere Nährböden angeboten werden. Enge Zusammenarbeit und Verständigung zwischen Internisten und Bakteriologen sind Voraussetzung für erfolgreiches Arbeiten. Mindestens eine positive Blutkultur neben dem Vorliegen der klinischen Symptomatik verlangen Yeh, Anabtawi et al (91) für die Diagnose einer bakteriellen Endokarditis; gleichzeitig weisen sie auf den Umstand hin, daß positive Blutkulturen, passagere Bakteriämien häufig angetroffen werden, ohne daß eine Infektion des Endokards vorliegt. Durch die Zunahme von außergewöhnlichen Erregern werden jedoch auch häufig negative Kulturen trotz nachgewiesener Endokarditis beobachtet (94). In unserer Serie brachte nur die Hälfte der achtzehn nach keinem bestimmten Schema und von Patient zu Patient in Zahl und Abnahmetechnik differierend abgenommenen Blutkulturen ein positives Ergebnis.

Gute Richtlinien zur Erzielung optimaler Ergebnisse sind einer neueren Veröffentlichung (95) aus dem bakteriologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona zu entnehmen: Nach einem antibiotikafreien Intervall von zwei bis drei Tagen drei Tage lang täglich Aufnahme von sechs Blutkulturen unter sterilen Bedingungen im Abstand von drei bis vier Stunden (kurz vor oder während des Fieberanstieges), Beimpfung mehrerer Spezialnährböden nebeneinander unmittelbar am Krankenbett, Anlegen von Subkulturen, Bebrütungsdauer von mindestens zwei Wochen, usw. In lebensbedrohlichen Fällen, die eine Unterbrechung der Antibiotikatherapie nicht erlauben oder bei Fieberanstieg unter laufender Antibiotikamedikation, muß eine Blutkultur angelegt werden, ohne ein freies Intervall verstreichen zu lassen. Der relativ große Zeit- und Materialaufwand beim Vorgehen nach dieser Methode wäre bei einer zur Diskussion stehenden Endokarditis berechtigt, wenn man den großen diagnostischen und therapeutischen Wert der Blutkultur ins Auge faßt.

Das bei uns gefundene Erregerspektrum der postoperativen bakteriellen Endokarditis weist gegenüber den Ergebnissen anderer Arbeits-

gruppen einige Besonderheiten auf. In einem großen Überblick (42) über 112 gesammelte Fälle der gefürchteten Komplikation nach Klappenersatz (2, 14, 18, 23, 25, 38, 40, 41, 43, 45, 52, 55, 56, 58, 61, 62, 67, 75, 76, 83, 87, 91) werden für über 53 Prozent der Infektionen Staphylokokken verantwortlich gemacht; in sechs Prozent waren Diphtheroide, in je vier Prozent Aspergillus und Streptokokken, in je drei Prozent Pseudomonas und Pneumokokken und in je ein bis zwei Prozent waren Enterobakterien, Corynebakteriumkerosis, Candida, Mikrokokken, Alkaligenes, Salmonellen, Neisserien, Coli, Herrellea und Serratia als verursachende Mikroorganismen identifiziert worden. Auch Nager, Urthaler und Rothlin (99) stellen in ihrer umfassenden Untersuchung von 1971 über den Wandel im Erregerspektrum (96, 97, 98) der bakteriellen Endokarditis einen Rückgang der Streptokokken, eine massive Zunahme der hochvirulenten Staphylokokken und das Neuauftreten von bisher nicht in Erscheinung getretenen Keimen fest; sie führen diese Erscheinung weitgehend auf die zunehmende Verbreitung von Antibiotika zurück. Nach diesen Autoren ist die Anbehandlung mit Antibiotika neben der Möglichkeit rickettsien- oder virusbedingter Endokarditiden auch die wesentliche Ursache negativer Blutkulturen.

Bei uns stehen die Pilze der Candida-Gruppe mit 41 Prozent ganz im Vordergrund; mit zehn Prozent folgen die klassischen Endokarditis-Erreger, die Streptokokken, erst an dritter Stelle kommen die heute meistgefürchteten Staphylokokken mit 7 Prozent. Wir können also nicht die weitverbreitete Erfahrung des Vorherrschens der Staphylokokken im Erregerspektrum teilen; an diesem Umstand dürfte unsere speziell gegen diese Bakteriengruppe gerichtete Antibiotikaphylaxe einen maßgeblichen Anteil haben. Bezüglich der Streptokokken, die in unserer Serie mit zehn Prozent immer noch den zweiten Platz einnehmen, wird eine Zunahme der Virulenz gefunden, die sich neben relativ therapieresistenten Verhalten in ausgedehnten Gewebestrukturen am Klappenansatzring äußert. Die auffallendste Gruppe in unserem Erregerspektrum ist jedoch die große Zahl von Candida, die mit 41 Prozent an der Spitze der die endokardiale Läsion hervorrufenden Keime liegen. Bis zum Jahr 1960 waren erst fünf postoperative Pilz-Endokarditiden bekannt geworden (100); bereits damals wußte man und konnte experimentell beweisen, daß neben einer Alteration an der Klappe die Verabreichung von Antibiotika nach der

Inoculation von Candida die Entwicklung der Soor-Endokarditis hervorruft. Newman und Cardell (72) veröffentlichten 1964 die erste Affektion einer künstlichen Mitralklappe durch einen Pilz; 1969 berichtete M. R. Chaudhuri (94) über 16 mykotische Endokard-Infektionen aus der Weltliteratur, denen er vier Fälle aus seinem eigenen Beobachtungsgut anschloß. Er weist darauf hin, daß Candida ein ubiquitärer Keim, ein üblicher Mitbewohner der Haut, des Mundes und des Intestinaltraktes ist, der erst durch die verminderte Resistenz der Herzoperierten und die hochdosierte Antibiotika-Prophylaxe zu Pathogenität gelangt. Die Blutkulturen waren in seinen eigenen vier Fällen niemals positiv, obwohl er bei jedem Patienten zehn davon abnehmen ließ.

In einer neueren Veröffentlichung von Engelmann et al (34) wird darauf hingewiesen, daß sich der klinische Verlauf nicht von dem der bakteriellen Endokarditis unterscheidet; unsere Erfahrungen bestätigen diese Aussage. Das einzige Charakteristikum, das die mykotische von der bakteriellen Endokarditis unterscheiden soll, nämlich große, septische Embolien, die große Blutgefäße verschliessen, wurde bei uns nicht gesehen; auch können wir nicht den bevorzugten Befall der Aortenklappen feststellen, vielmehr sind in unserer Serie die Mitralthroesen in gleicher Anzahl betroffen. Marget und Schwab (101) bezeichnen Candida albicans als "opportunistisch-pathogenen" Krankheitserreger, dessen Opportunismus durch Lücken im antibiotischen Spektrum und durch die chemotherapeutisch veränderte Ökologie des Milieus geprägt wird. In zwei von unseren Fällen fanden sich bei der mikroskopisch-histologischen Musterung der endokarditischen Vegetationen ein Miteinander von Bakterienhaufen und -rasen und Geflechten von Pilzfäden; diese Beobachtung unterstreicht die Annahme, daß Pilze Opportunisten sind, die im Gefolge der intensiven und langen antibiotischen Therapie auftreten, die ursprünglich wegen bakteriellen Befalls eingeleitet wurde. - Bei drei Patienten, bei denen sowohl intravital abgenommene Blutkulturen als auch postmortal gewonnene Abstriche aus dem Prothesen- und Endokardbereich keinen positiven Erregernachweis erbrachten, waren mikroskopisch Bakterien in den Vegetationen und nekrotischen Bezirken des Klappenansatzringes festzustellen; durch die intensive antibiotische Therapie waren also zwar die Keime im strömenden Blut abgetötet worden, doch verstarben die Erkrankten an den sekundären Veränderungen (Klappenabschluß, Thrombosierung).

Zur Verhinderung des Eintritts einer Infektion wird bei uns seit dem Beginn der Klappenchirurgie ein prophylaktischer Antibiotika-Schutz verabreicht, beginnend einen Tag vor oder am Operationstag und in der Regel dauernd bis zum sechsten oder siebten postoperativen Tag; mit Hilfe dieser Prophylaxe konnten die andernorts gehäuft auftretenden Staphylokokken-Endokarditiden mit insgesamt zwei (7 %) relativ niedrig gehalten werden. Noch 1967 war der Wert prophylaktischer Antibiotika umstritten; neben Autoren, die sich für deren Anwendung einsetzen (2, 52, 54, 73, 102, 103, 104), konnten andere keinen günstigen Effekt feststellen (65). Einige Arbeitsgruppen haben darauf hingewiesen, daß durch diese Praxis Superinfektionen mit bisher "nicht-pathogenen" oder resistenten Keimen hervorgerufen würden und daß damit eine generelle Zunahme der Infektionsrate eintrete (107, 108, 109, 110). Heute ist die Mehrheit der Kardiologen und Herzchirurgen übereinstimmend für die prophylaktische Anwendung von Antibiotika, speziell gegen Staphylokokken, für die Dauer von sieben bis zehn Tagen ab dem Klappenersatz. Der Erfolg dieser Methode wird von Autoren, die auf diese Weise das Auftreten von Staphylokokken-Endokarditiden gänzlich verhindern konnten (2, 31, 52, 70, 87, 115), bestätigt. Doch ist man sich heute darüber einig, daß es nicht, wie es Ziel und Hoffnung der frühen Programme der antibiotischen Prophylaxe waren, einen "Antibiotika-Schirm" gegen die gesamte bakteriologische Welt geben kann (91); Infektionen mit von Natur aus antibiotikaresistenten oder durch den kritiklosen Gebrauch von Antibiotika resistent gewordenen Organismen waren die unvermeidbare Folge. Dagegen ist es wohl möglich und wird auch allgemein befürwortet, einen prophylaktischen Schutz gegen einen speziellen Erreger oder eine kleine Gruppe von Keimen zu errichten, gegen die es effektive Antibiotika gibt und die nicht regelmäßig Resistenzen entwickeln (91). Die Wichtigkeit und Wirksamkeit geeigneter Antibiotika zur Verhinderung der Infektion an einer Klappenprothese wurde auch experimentell gezeigt (29).

Die Behandlung infizierter Herzklappenprothesen stellt ein schwieriges Problem dar. Die Erreger sitzen derart geschützt im Maschenwerk von Fibrin und Blutplättchen der Vegetationen, daß sie von Phagozyten und bakteriziden Antibiotikaspiegeln nur schwer oder überhaupt nicht erreicht werden (112), da in diesen Vegetationen

selbst ja keine Zirkulation herrscht; es wird vermutet, daß ansonsten bakterizide Medikamente im Falle der bakteriellen Endokarditis lediglich eine bakteriostatische Wirksamkeit haben. Ein weiterer Grund für die schlechten Behandlungsergebnisse ist die Tatsache, daß sich die Bakterien in den Vegetationen unter dem Einfluß von Penicillin in zellwandlose oder -defekte sogenannte L-Formen oder Protoplasten verwandeln, die von den Penicillinen nicht weiter angegriffen werden (112).

In einigen wenigen Fällen kann adäquate antibiotische Therapie für die Dauer von mindestens sechs Wochen allein ausreichend sein, wie von Berry et al (111), Björk (14), Amoury et al (2) und Stein et al (87) berichtet wird und was auch wir von dreien unserer Patienten bestätigen können. Yeh und Mitarbeiter (91) weisen in dem Zusammenhang darauf hin, daß in diesen Fällen möglicherweise gar kein definitiver Beweis dafür vorlag, daß sich die bakterielle Endokarditis an der Prothese selbst abspielte; sie erwägen, daß diese Patienten vielleicht lediglich eine Bakteriämie ohne bakterielle Endokarditis gehabt haben könnten. Für die Fälle, in denen die Infektion nicht beherrscht werden kann, schlagen sie die frühzeitige Entfernung der infizierten Prothese vor und gehen eine Anzahl von erfolgreichen Reoperationen an (6, 38, 64, 105, 106).

Diese Möglichkeit der rechtzeitigen chirurgischen Intervention im Falle der postoperativen Endokarditis wird auch von Firor (36) für Fälle, in denen sich eine hämodynamische Indikation ergibt, befürwortet; auch er weist darauf hin, daß es kaum ein Medikament gibt, das die Erreger in den Vegetationen und im Gewebe des Prothesenüberzugs in wirksamer Konzentration erreicht. Auch Clarkson und Barrat-Boyes (22) glauben, daß es sehr schwer, wenn nicht überhaupt unmöglich ist, die Endokarditis an einer künstlichen Klappe mit Antibiotika allein zu bekämpfen. Effler et al (31) u. Cohn et al (23) gehen soweit zu sagen, daß für eine einmal infizierte Klappenprothese bisher keine medikamentösen Sterilisationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Attar und Mitarbeiter (4) verhalten sich so, daß sie in den Fällen, die offensichtlich nicht auf intensive antibiotische Therapie ansprechen oder einen Klappenaustriß befürchten lassen, schnellstens zur Reoperation schreiten, bevor es zum akuten

Herzversagen oder zu irreversiblen Zerstörungen kommt; dagegen fahren sie in den Fällen, in denen sich eine angemessene Herzkreislauffunktion aufrechterhalten läßt und die keinen Hinweis auf einen Prothesenausriß erkennen lassen, mit der Antibiotika-Behandlung so lange fort, bis die Patienten entweder geheilt sind oder sich in einem besseren, risikoärmeren Operationszustand befinden. Ganz ähnlich äußern sich Williams et al (90); auch sie raten, bei unbeherrschbarer Infektion, bei multiplen Embolien und bei Dysfunktion der Prothese - seien es nun Ausriß oder Thrombosierung - die künstliche Klappe ohne Aufschub auszuwechseln und nach der Operation die antibiotische Therapie für mindestens einen Monat fortzusetzen.

Hairston und Lee (45), Kay (113) und Ostermiller (114) berichten neuerdings ebenfalls über erfolgreiche Reoperationen bei Endokarditiden nach Klappenersatz und erweitern den Indikationskatalog für die chirurgische Intervention noch um die von Pilzen verursachte Infektion, da die bei systemischen Mykosen nur in einigen wenigen Fällen bisher wirksamen Medikamente (Amphotericin B, Bay B 5097) mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen und hoher Nephrotoxizität behaftet sind. In einem jüngst erschienen Überblick über 24 auf Herzklappenersatz folgende mykotische Endokarditiden zeigen Engelmann et al (34) nur einen einzigen Fall von Heilung durch die alleinige Anwendung von Amphotericin B auf, während bei einem anderen Patienten das kombinierte medikamentös-chirurgische Vorgehen erfolgreich war und bei den restlichen zwei Heilungen der Austausch der befallenen Klappen allein, ohne folgende antimykotische Behandlung, zum Ziele führte.

Vor den Gefahren eines Ersatzes der infizierten Prothese warnen dagegen Block et al (16); sie weisen auf die Ulcerationen und Nekrosen im Bereich des Klappenansatzringes hin, die die Entfernung aller infizierten Areale sehr schwierig gestalten. Der einzige Versuch, in dem bei uns die von Stinson, Castellino und Shumway (88) als "lebensrettende Maßnahme" bezeichnete Reoperation gewagt wurde, schlug infolge des kreislaufmäßig bereits zu schlechten Zustandes des Patienten fehl.

Im Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Todesursachen steht das akute Herzversagen, bedingt durch Klappenauriß oder weitgehende Thrombosierung des künstlichen Ventils, in über der Hälfte unserer tödlich ausgehenden Fälle im Vordergrund. Diese Tatsache, daß nicht wie früher bei der klassischen Endokarditis die unbeherrschbare Sepsis bei florider Entzündung des Endokards als hauptsächliche Todesursache anzusehen ist, ist Folge einerseits der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten, andererseits der größeren Erregervirulenz und damit der oft raschen und ausgedehnten Destruktionen.

Diese Autopsiebefunde der medikamentös sicher nicht mehr reversibel zu machenden Gewebeschädigungen mit folgendem Ausbrechen der Nähte und Prothesenlösung sollte, in Verbindung mit der Vielzahl von Berichten über erfolgreiche Reoperationen (41, 105, 106, 38, 58) mit Entfernung der in den Vegetationen unangreifbaren Erreger und Auswechseln der infizierten Prothese, dazu beitragen, eine frühe, d. h. vor größeren Gewebsuntergängen einsetzende chirurgische Intervention bei den therapeutischen Überlegungen mehr in Betracht zu ziehen. (35, 45, 83).

Über die Sterblichkeitsziffer bei Infektionen des Endokards nach künstlichem Klappenersatz wird in der Weltliteratur übereinstimmend als sehr hoch berichtet. In der Mehrzahl der Angaben schwankt sie zwischen 70 und 100 % (2, 3, 9, 42, 65, 83, 86) und auch wir liegen mit 90 % in diesem Bereich. Im Einzelnen ist die von Pilzen verursachte Endokarditis mit der höchsten Letalität behaftet (100 % Chaudhuri), was einmal mit der Schwierigkeit, in diesen Fällen frühzeitig positive Blutkulturen zu erhalten und damit gezielt gegen den Erreger vorgehen zu können, und zum anderen mit der weitgehenden Therapieresistenz dieser Keime (nur eine medikamentöse Heilung (25, 34), begründet wird.

In Fällen, in denen man sich nach fehlgeschlagenen chemotherapeutischen Versuchen zu einem chirurgischen Eingriff mit der Entfernung des Infektionsherdes entschließen konnte, liegt diese hohe Sterblichkeitsrate wesentlich niedriger (45, 113, 114).

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde über die klinischen und pathologischen Erscheinungen in 29 Fällen von infektiöser Endokarditis nach künstlichem Herzklappenersatz während der Jahre von 1962 bis 1972 berichtet; diese 29 sicher nachgewiesenen postoperativen Endokarditiden stellen eine Inzidenz von 5,7 % bezüglich des gesamten Klappenersatz-Krankengutes dar. Wir konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Früh- und Spät-Endokarditis feststellen; Vitien von erworbener Aetiologie wurden nach ihrer prothetischen Korrektur häufiger von der Endokarditis befallen als congenitale. Die Wirksamkeit einer gezielten Antibiotika-Prophylaxe wird bestätigt und auf die Wichtigkeit einer früheren Diagnose unter stärkerer Beachtung subjektiver und objektiver Frühsymptome hingewiesen. Bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sollte, wenn Temperaturerhöhungen festgestellt werden, ein systematischer, gründlicher Untersuchungsweg beschritten werden. Ein ausreichend erprobtes Schema zur Gewinnung von positiven Blutkulturen sollte im Interesse einer gezielten Antibiotikatherapie angewendet werden, bevor es zu Destruktionen am Klappenansatzring und zur Insuffizienz der Prothese kommt.

Im Erregerspektrum fiel bei uns die einmalig große Zahl von Pilzen der Candida-Gruppe auf; die breite Anwendung von Antibiotika und Steroiden, der schlechte Allgemeinzustand der häufig jahrzehntelang leidenden Herzpatienten und das Trauma der Operation scheinen zu der Zunahme der Pilz-Infektionen beizutragen. Zwischen bakterieller und mykotischer postoperativer Endokarditis war im klinischen Verlauf kein Unterschied festzustellen. Im Hinblick auf die Folgen der zerstörerischen Potenz der Erreger, die in den die Klappenfunktion hemmenden Vegetationen weitgehend geschützt sind, und auf die trotz nahezu unbeschränkter antibiotischer Möglichkeiten erschreckend hohe Letalität dieser Krankheit werden die Möglichkeiten der rechtzeitigen chirurgischen Intervention zur Diskussion gestellt, die, wie bei Durchsicht der Weltliteratur deutlich wird, recht gute Ergebnisse bringt.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der bakteriellen Endokarditis

für bestimmte zeitliche Intervalle nach der Klappenersatzoperation wurde errechnet; es ergab sich, daß im ersten postoperativen Halbjahr mit nahezu 90 % der insgesamt zu erwartenden Infektionen gerechnet werden muß.

REFERENCES

- 1 Altemeier, W. A.: Current infection problems. Surgical presented at International Conference on Nosocomial Infections. Aug. 3 - 6, 1970, Atlanta Ga.
- 2 Amoury, R. A., Bowman, F. O., Jr., Malm, J. R.: Endocarditis associated with intracardiac prosthesis. Diagnosis, management and prophylaxis, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 51: 36 - 45, 1966.
- 3 Ankeney, J. L., and Parker, R. F.: Staphylococcal Endocarditis following open heart surgery related to positive intraoperative blood cultures. In Lyman A. Brewer (Ed.), prosthetic heart valves. Springfield, Ill.: Thomas, 1969. P. 719.
- 4 Attar, S., Saunders, E., McLaughlin, J. S., Scherlis, L., and Cawley, R. A.: Prosthetic heart valve surgery. Evaluation of early and late complications. Ann. Thorac. Surg. 2:1,60. 1960.
- 5 Baffes, Th., Blazek, W. V., Fridman, J. L., Augustsson M II, and van Elk, J.: Postoperative infections in 1,136 consecutive cardiac operations, Surgery 68: 5, 751 - 799, 1970.
- 6 Bahnson, H. T., Spencer, F. C., and Bennett, J.L.: Staphylococcal infections of the heart and great vessels, Ann. Surg. 146: 499, 1957.
- 7 Barney, J. D., Williams, G. R., Cayler, G. G., and Brachen, E. C.: Influence of intracardiac prosthetic material on susceptibility of bacterial endocarditis, Circulation 26: 684, 1962.
- 8 Barrat-Boyes, B. G.: Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis, Thorac. 19: 131, 1964.
- 9 Barrat-Boyes, B. G.: Homograft replacement for aortic valve disease, Med. Conc. Cardov. Dis. 36: 1, 1967.
- 10 Barrat-Boyes, B. G., Lowe, J. B., Cole, D. S., and Kelly, D.T.: Homograft valve replacement for aortic valve disease, Thorac 20: 495, 1965.
- 11 Beall, A. C., Bloodwell, R. D., Bricker, D. L., Okies, J. E., Cooley, D. A., and de Bakey, M. E.: Prosthetic replacement of cardiac valves: five and one-half years' experience, Amer. J. Cardiol. 23: 250, 1969.
- 12 Beall, A. C., Nelson, T. G., Hallmann, G. L., Cooley, D. A., and De Bakey, M. E.: Total prosthetic replacement of the aortic valve. Texas J. Med. 60: 804, 1964.

- 13 Berkson, J., Gage, R. P.: Calculation of survival rates for cancer. Mayo Clin. Proc. 25 (1950) 270.
- 14 Björk, V. O.: Aortic valve replacement, Thorax 19: 369, 1964.
- 15 Blakemore, W. S., McGarrity, G. J., Thurer, R. J., Wallace, H. W., McVaughn, H., II, Carriell, L. L.: Infection by air-borne bacteria with cardiopulmonary by-pass, Surgery 70: 6, 830 - 838, 1971.
- 16 Block, P. C., de Sanctis, R. W., Weinberg, A. N., Austen, W. G.: Prosthetic valve endocarditis, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 60: 4, 1970.
- 17 Braimbridge, M. V.: Cardiac surgery and bacterial endocarditis. Lancet, 1: 1307, 1969.
- 18 Brandenburg, R. O.: Medical Problems of aortic valve replacement. Progr. Cardiovasc. Dis. 7: 531, 1965.
- 19 Braunwald, N. S.: Artificial heart valves, in Burford, T. H., and Ferguson, T. B., editors: prosthetic devices, 1969, vol. 1, current practice in cardiovascular surgery, p. 116.
- 20 Brewer, L. A., III. Statistical survey of 3,620 cases of heart valve replacement. In Lyman A. Brewer (Ed.), Prosthetic heart valves. Springfield, Ill.: Thomas, 1969, p. 838.
- 21 Carey, J.: Infection after open heart surgery. New Eng. J. Med. 278: 911, 1968.
- 22 Clarkson, P. M., Barrat-Boyes, B. G.: Bacterial endocarditis following homograft replacement of the aortic valve.
- 23 Cohn, L. H., Roberts, W. C., Rockoff, S. D., et al: Bacterial endocarditis following aortic valve replacement. Clinical and pathologic correlations. Circulation 33: 209 - 217, 1966.
- 24 Colapinto, N. D., and Silver, M. D.: Prosthetic heart valve replacement, causes of early postoperative death. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61: 6, 1971.
- 25 Conway, N., Kothari, M. L., Lockey, E., and Yacoub, M. H.: Candida endocarditis after heart surgery, Thorax 23: 353, 1968.
- 26 Cooley, D. A., and Nelson, T. G.: Total valve replacement for acquired valvular heart disease: results on 171 patients, Texas J. Med. 60: 798, 1964.
- 27 Cooley, D. A., Beall, A. C., Jr., and Grondin, P.: Open heart operations with disposable oxygenators, 5 % Dextrose-Prime and Normothermia, Surg. 52: 713, 1962.
- 28 Denton, C., Pappas, E. G., Uricchio, J. F., et al: Bacterial endocarditis following cardiac surgery, Circulation 15: 525 - 531, 1957.

- 29 Detmer, D. E., Morrow, A. G., Marsh, H. H., and Braunwald, N.S.: Experimental endocarditis following cardial valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 60: 1, 1970.
- 30 Duvoisin, G. E., Wallace, R. B., Ellis, F. H., Jr., Anderson, M. W., and McGoon, D. C.: Late results of cardiac valve replacement. In Lyman A. Brewer (Ed.), *Prosthetic heart valves*. Springfield, Ill.: Thomas, 1969, p. 484.
- 31 Effler, D. B., Favalore, R. G., and Groves, L. K.: Heart valve replacement, clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1: 4, 1965.
- 32 Elek, S. D., and Caven, P. E.: The virulence of staphylococcus pyogenes for man. *Brit. J. Exp. Path.* 38: 573, 1957.
- 33 Ellison, R. G., Yeh, T. J., Cornett, V. E., Anabtawi, I. N., and Chew, W. H.: Long-term follow-up of patients developing endocarditis after prosthetic valve replacement. In Lyman A. Brewer (Ed.), *Prosthetic heart valves*. Springfield, Ill.: Thomas, 1969, p. 697.
- 34 Engelmann, R. M., Chase, R. M., Spencer, F. C., Benjamin, M.V., Rosenthal, S. A.: Myotic infections on prosthetic and homograft heart valves; report of the first case of endocarditis caused by *Hormedendrum dermatidis*.
- 35 Fekety, F. R., Cluff, E. L., Sabiston, D. C., Seidl, L. G., Smith, J. W., and Thoburn, R.: A study of antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57: 6, 757, 1969.
- 36 Firor, W. B.: Infection following open heart surgery with special reference to the role of prophylactic antibiotics. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 53: 371, 1968.
- 37 Fleming, J., Hames, J., Hayward, G., Tubbs, O. S., and Hill, J.: Long-term results of aortic valve replacement with the Starr-Edwards valve. *Brit. Med. J.* 1: 139, 1969.
- 38 Frazer, R. S., Rosall, R. E., Dvorkin, J.: Bacterial endocarditis occurring after open-heart surgery. *Canad. Med. Ass. J.* 96: 1551, - 1558, 1967.
- 39 Geraci, J. E., Dale, A. J. D., and McGoon, D. C.: bacterial endocarditis and endocarditis following cardiac operations, *Wisconsin Med. J.* 62: 302, 1963.
- 40 Geraci, J. E., Forth, R. J., and Ellis, F. H., Jr.: Postoperative prosthetic valve bacterial endocarditis due to corynebacterium xerosis. *Mayo Clin. Proc.* 42: 736, 1967.
- 41 Geraci, J. E., Hanson, K. C., and Giuliani, E. R.: Endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. *Mayo Clin. Proc.* 43: 420, 1968

- 42 Goldsweig, H. G., Matzen, J. M., and Castaneda, A.: Hemo-philus aphrophilus endocarditis in a patient with a mitral prosthesis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 3, 408, 1971.
- 43 Goodman, J. S., Schaffner, W., Collins, H. A., Battersby, B. J., and Koenig, M. G.: Infection after cardiovascular surgery. N. Engl. J. Med. 278: 117, 1968.
- 44 Grehl, T. M., Cohn, L. H., and Angell, W. W.: Management of candida endocarditis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 1, 118, 1971.
- 45 Hairston, P., and Lee, W. H.: Management of infected prosthetic heart valves, Ann. Thorac. Surg. 9: 229, 1970.
- 46 Harken, D. E.: Experiments in introcardiac surgery. I Bacterial Endocarditis.
- 47 Hatcher, C. R., Jr., Logan, W. D., Jr., Symbas, P. N., and Abbott, O. A.: The use of valvular prosthesis for endocarditis of the aortic root. In Lyman A. Brewer (Ed.), Prosthetic heart valves. Springfield, Ill.: Thomas, 1969.
- 48 Hayward, G. W.: General review of acute and subacute bacterial endocarditis. Preceedings of a national symposium held at the Royal College of Physicians, London, March 1969.
- 49 Heins, H. L., Jr., and Linde, L. M.: Bacterial endocarditis after surgery for congenital heart disease. Circulation 20: 712, 1959.
- 50 Herr, R. H., Starr, A., Pierie, W. R., Wood, J. A., and Bigelow, J. C.: A review of six years' experience with the ball-valve prosthesis. Ann. Thorac. Surgery, 6: 3, 1968.
- 51 Herr, R. H., Starr, A., McCord, C. W., Wood, J. A.: Special problems following valve replacement. Annuals of Thoracic Surg. 1: 4, 1965.
- 52 Herr, R. H., Starr, A., McCord, C. W., and Wood, J. A.: Special problems following valve replacement: embolism, leak, infection, red cell damage. Ann. Thorac. Surg. 1: 403, 1965.
- 53 Hoffmann, F. G., Zimmermann, S. L., Bradley, E. A., and Lapidus, B.: Bacterial endocarditis after surgery for acquired heart disease. New England J. Med. 260: 152, 1959.
- 54 Hughes, R. K.: Method of improved antisepsis for open heart surgery. Ann. Thorac. Surg. 2: 230, 1966.
- 55 Jones, T., Meshel, L., and Rubin, I. L.: Aspergillus endo-carditis superimposed on aortic valve prosthesis. N. Y. State J. Med. 69: 1923, 1969.

- 56 Johnson, W. D., Cobbs, G. C., Ardity, L. I., and Kaey, D.: Diphteroid endocarditis after insertion of a prosthetic heart valve. *J. A. M. A.* 203, 919, 1968.
- 57 Karl, R. C., Mertz, J. J., Veith, F. J., and Dineen, P.: Prophylactic antimicrobial drugs in surgery. *New Engl. Med.* 275: 305, 1966.
- 58 Killen, D. A., Collins, H. A., Koenig, M. and Goodman, J.S.: Prosthetic cardiac valves and bacterial endocarditis, *Ann. Thorax Surg.* 9: 238, 1970.
- 59 Kocke, W. A., and Pastor, D. H.: *Candida albicans* endocarditis after aortic valvulotomy. *New Engl. J. Med.* 225: 997, 1956.
- 60 Koiwai, E. K., and Nahas, H. C.: Subacute bacterial endocarditis following cardiac surgery. *Arch. Surg.* 73: 272, 1956.
- 61 Larson, R. E., and Kirklin, J. W.: Early and late results of partial and total replacement of the aortic valve with individual Teflon cusps. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 47: 720, 1964.
- 62 Levin, J.: Diphteroid bacterial endocarditis after insertion of a Starr valve. *Ann. Intern. Med.* 64: 396, 1966.
- 63 Lillehei, C. W., Gott, V. L., De Wall, R. A., and Varco, R. L.: The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilising on pump-oxygenator. *J. Thoracic Surg.* 35: 154, 1958.
- 64 Linde, L. M., and Heins, H. L.: Bacterial endocarditis following surgery for congenital heart disease. *New Engl. J. Med.* 203: 65, 1960.
- 65 Lord, J. W., Imperato, A. M., Hackel, A., and Boyle, E. F.: Endocarditis complicating open heart surgery. *Circulation* 23: 489, 1961.
- 66 Lowe, R. S., Klinger, E., Gray, J. M., and Reed, W. A.: Late results of heart valve replacement with the ball-valve prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 56: 83, 1968.
- 67 McGoon, D. C., Ellis, F. H., Jr., and Kirklin, J. W.: Late results of operation for acquired aortic valvular disease. *Circulation* 31 (Suppl. 1): 108, 1965.
- 68 Moore, W. S., Rossou, C. T., and Hall, A. D.: Effect of prophylactic antibiotics in preventing bacteremic infection of vascular prosthesis. *Surgery* 69: 825, 1971.
- 69 Najafi, H., Dye, W. S., Javid, H. Hunter, J. A., Ostermüller, W. E., and Julian, O. C.: Mitral valve replacement: Review of seven years' experience. *Amer. J. Cardiol.* 24: 386, 1969.

- 70 Nelson, R. M., Jonson, C. B., Petersen, C. A., and Sanders, B. C.: Effective use of prophylactic antibiotics in open heart surgery. Arch. Surg. 90: 731, 1965.
- 71 Nelson, T. G., and Cooley, D. A.: Prosthetic replacement of the mitral or aortic valves: A preliminary report of 111 cases. Amer. J. Cardiol. 14: 148, 1964.
- 72 Newman, W. H., and Cardell, A. R.: Aspergillus endocarditis after open heart surgery. J. Thorac. and Cardiovasc. Surg. 48:4, 652, 1964.
- 73 Reed, W. A.: Antibiotics and cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50: 888, 1965.
- 74 Robicsek, F., Sanger, P. W., Daugherty, H. K., and Sherif, K. Y.: Fatal arrhythmias caused by the pressure of a ball-valve prosthesis upon the left ventricular myocardium. Dis. Chest 52: 813, 1967.
- 75 Roberts, W. C., Morrow, A. G.: Bacterial endocarditis involving prosthetic mitral valves. Clinical and pathologic observations. Arch. Path. (Chicago) 82: 164 - 169, 1966.
- 76 Roberts, W. C., Morrow A. G.: Late postoperative pathological findings after cardiac valve replacement. Circulation 35 and 36 (suppl. 1): 48 - 62, 1967.
- 77 Roberts, W. C., and Morrow, A. G.: Late postoperative pathol. findings following cardiac valve replacement with Starr-Edwards prostheses. In Lyman A. Brewer (Ed.), Prosthetic heart valves. Springfield, Ill.: Thomas 1969, p. 365.
- 78 Rodbard, S.: Haemodynamic considerations in endocarditis. Med. Sci., 15, 43 - 49.
- 79 Ross, D. N.: Homograft replacement of the aortic valve. Lancet 2: 487, 1962.
- 80 Ross, D. N.: Aortic valve replacement. Lancet 2: 461, 1966.
- 81 Rudolph, W., Schinz, A.: Postoperative Letalität nach Mitralklappenersatz. Thoraxchirurgie-Vaskuläre Chirurgie 20: 339, 1972.
- 82 Seidel, W. C.: Thrombosis as a major problem in cardiac valve prosthesis. Dis. Chest. 53: 351, 1968.
- 83 Shafer, R. B., and Hall, W. H.: Bacterial endocarditis following open heart surgery. Amer. J. Card. 25: 602, 1970.
- 84 Starr, A., Edwards, M. L., McCord, C. W., and Griswold, H. E.: Aortic replacement. Clinical experience with a semi-rigid ball-valve prosthesis. Circulation 27: 779, 1963.

- 85 Starr, A., Herr, R. H., and Woods, J. A.: Present status of valve replacement. *J. Cardiovasc. Surg.* 1965.
- 86 Starr, A., Edwards, M. L., and Griswold, H.: Mitral replacement: Late results with a ball-valve prosthesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 5: 298, 1962.
- 87 Stein, P. D., Harken, D. E., Dexter, L.: The nature and prevention of prosthetic valve endocarditis. *Ann. Heart J.* 71: 393 - 407, 1966.
- 88 Stinson, E. B., Castellino, R. A., and Shumway, N. E.: Radiologic signs in endocarditis following prosthetic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 56: 4,554, 1968.
- 89 Thoburn, R., Fekety, F. R., Cluff, L. E., and Melvin, V. B.: Infections acquired by hospitalized patients. *Arch. Int. Med.* 121:1 - 10, 1968.
- 90 Williams, T. W., Viroslyav, J., Knight, V.: Management of bacterial endocarditis - 1970. *Ann. J. Cardiol.* 26: 186, 1970.
- 91 Yeh, Th., J., Anabtawi, J. N., Cornett, V. E., White, A., Stern, W. H., and Ellison, R. R.: Bacterial endocarditis following open heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 3: 29 - 36, 1967.
- 92 Davies, A., Binder, M. J., and Finegold, S.M.: Late infection in patients with Starr-Edwards prosthetic cardiac valves, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 5: 97, 1965.
- 93 Colvin, M. O., Waldmann, R. E., Lee, S.: Staphylococcal infection of a Starr-Edwards-prosthesis, with fatal obstruction of the mitral valve. *New Eng. J. Med.* 273: 1380, 1965.
- 94 Chaudhuri, M. R.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 60: 2, 207, 1970
- 95 Freitag, V.: Die Blutkultur am Krankenbett. *Med. Klinik* 65, Nr. 46, 1970.
- 96 Geraci, E.: Some present day problems in infections of heart disease. *Lancet*, 1965, 385.
- 97 Finland, M., and Barnes M. W.: Changing etiology of bacterial endocarditis in the antibacterial era. *Ann. intern. Med.* 72, 341, 1970.
- 98 Anschütz, F., Feder, M., und Weber, U.: Akute Endokarditis und Herzbeteiligung bei septischen Zuständen. *Dtsch. med. Wschr.* 95, Jg. Nr. 21, 1970.
- 99 Nager, F., Urthaler, F., und Rothlin, M.: Der Wandel der infektiösen Endokarditis. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 105 - 109, 1970.
- 100 Cooper, Th., Morrow, A. G., Roberts, W. C., and Herman, L. G.: Postoperative endocarditis due to candida: clinical observations and the experimental production of the lesion, *Surgery* 50:2, 341, 1961

- 101 Marget, W., und Schwab, J.: *Candida albicans*: Ein Beispiel für "opportunistisch-pathogene" Krankheitserreger. *Münchener Med. Wochenschrift* 49, 1937, 1971.
- 102 Eriksen, K. R., and Hansen, J. S.: Prophylactic use of antibiotics in Surgery of the Lung. *Acta Chir. Scand.* 128: 651, 1966.
- 103 Holswade, G. R., Dineen, P., Redo., S. F. and Goldsmith, E.J.: Antibiotic therapy in open heart operations. *Arch. Surg.* 89: 970, 1964.
- 104 Shomin, K., Litwak, R., S., Godboys, H. S., and Ehrenkranz, N. Y.: Antibiotic prophylaxis of infection complicating open heart operation. *Antimicrob. Agents, Chemotherp.* p. 731, 1963.
- 105 Littlefield, J. B., Muller, W. H., Jr., and Dammann, J. F.: Successful treatment of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia following total aortic valve replacements. *Circ.* 31 (Suppl.1): 103, 1965.
- 106 Teitel, M., and Florman, A. L.: Postoperative endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J. A. M. A.* 172: 329, 1960.
- 107 Johnstone, F. R. C.: An assessment of prophylactic antibiotics in general surgery. *Surg. Gyn. & Obst.* 116: 1, 1963.
- 108 Lerner, P. I., and Weinstein, L.: Infective endocarditis in the antibiotic era. *New Engl. J. Med.* 274: 199, 1966.
- 109 Lindbom, G.: Studies of the epidemiology of staphylococcal infection. II. Staphylococcal infection in a thoracic surgical unit. *Acta Chir. Scand.* 128: 421, 1964.
- 110 Petersdorf, R. G., Curtin, J. A., Hoelrich, P. D., Peeler, R. N., and Bennett, J. L., Jr.: A study of prophylactic antibiotics in unconscious patients. *New Engl. J. Med.* 257: 1001, 1957.
- 111 Berry, W. B., Marrow, A. G., Harrison, D. C., Hochstein, H. D. and Himmelsbach, C. K.: *Flavobacterium* septicemia following intracardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 45: 476, 1963.
- 112 Beeson, P. B.: Some questions on the pathogenesis of bacterial endocarditis. Proceedings of the National Symposiums held at the Royal College of Physicians, London, April 1969.
- 113 Kay, J. H., Bernstein, S., Tsuji, H. K., Redington, J. V., Milgram, M., and Brem, T.: Surgical treatment of *Candida* endocarditis. *J. A. M. A.* 203: 621, 1968.
- 114 Ostermiller, W. E., Jr., Dye, W. S., and Weinberg, M.: Fungal endocarditis following cardiovascular surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 61: 5, 670, 1971.
- 115 Hook, E. W., and Kaye, D.: Prophylaxis of bacterial endocarditis. *J. Chronic. Dis.* 15: 635, 1962.

Lebenslauf

Am 7. Juni 1944 wurde ich als Sohn des Optikers Max Brunnbauer und seiner Frau Käthe, geb. Benker, in Hof/ Bayern geboren.

Meine Kindheit verlebte ich bis zur Vollendung des siebten Lebensjahres in Weißenstadt/ Fichtelgebirge, wo ich 1950 eingeschult wurde. Im Sommer 1951 zogen wir um nach München; hier ging ich bis zur fünften Klasse in die Volksschule an der Wilhelmstraße, um daran anschließend von 1955 bis 1964 das Gisela-Gymnasium zu besuchen. Nach abgelegter Reifeprüfung begann ich im Herbst 1964 an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität Medizin zu studieren; im Oktober 1965 machte ich das Vorphysikum, im April 1967 das Physikum und schloß im Februar 1971 das Studium mit dem Staatsexamen ab. Als Medizinalassistent arbeitete ich je vier Monate bei Prof. Rudolf in der II. Med. Universitätsklinik, bei Prof. Schauer im Pathologischen Institut der Universität und bei Oberarzt Dr. Bedacht in der Chirurgischen Universitätsklinik.

